

Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. K.-J. Wolf

Prävalenz der Wirbelkörperfrakturen bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose

**Ergebnisse der populationsbasierten „Prävalenz der steroid-induzierten Osteoporose in
Deutschland“ (PSIO-D)-Studie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
der Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Anna Raab
aus Herdecke/Ruhr

Referent: Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg

Korreferent: Prof. Dr. P. Ruiz-Noppinger

Gedruckt mit Genehmigung der Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 4.4.2008

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	5
Patienten und Methoden	8
„Prävalenz der steroid-induzierten Osteoporose in Deutschland“-Studie	8
Referenzpopulationen	11
Quantitative Auswertung der Röntgenbilder	12
Höhenmessung	13
Definition von Wirbelkörperdeformationen	16
Algorithmus nach Felsenberg	16
Radiologische Differentialdiagnose einer vertebrealen Deformation	16
Osteoporotische Veränderungen von Wirbelkörpern	17
Semiquantitative Gradeinteilung	17
Degenerative Veränderungen von Wirbelkörpern	17
Traumatische Veränderungen von Wirbelkörpern	18
Weitere Wirbelkörperdeformationen	18
Dual X-Ray Absorptiometry-DXA	18
Statistische Methoden	19
Literaturreview	19
Ergebnisse	20
Daten zur PSIO-D-Studie	20
Prävalenz der osteoporotischen vertebrealen Frakturen und Deformationen	22
Vergleich der Daten der PSIO-D- und der OPUS-Studie	23
Daten zur Verteilung vertebrealer Frakturen in verschiedenen Altersgruppen	24
Daten zu den Grundkrankheiten und Prävalenz der Wirbelkörper	25
Daten zu Risikofaktoren für eine vertebrale Fraktur	27
Daten zur kumulativen Dosis	31
Daten zu BMD-Werten der DXA-Untersuchung	34
Literaturreview	35

Diskussion	47
Die PSIO-D-Studie Berlin	47
Erhöhte Prävalenz von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen bei GIO	48
Auswertungsmethoden bei Wirbelkörperfrakturen	52
Orale Glukokortikoidtherapie	53
Bedeutung der kumulativen Dosis	53
Bedeutung der täglichen Dosis	54
Bedeutung der Therapiedauer	56
Bedeutung einer intermittierenden Therapie	57
Bedeutung der Präventionstherapie	57
Bedeutung der Rekrutierungsart	58
Bedeutung der Responsebias	59
Risikofaktoren für eine vertebrale Fraktur	60
Bedeutung des Lebensalters	60
Bedeutung des Geschlechts	61
Bedeutung von Körpergröße, Gewicht und Body mass-Index	62
Bedeutung der Knochendichte (BMD)	63
Bedeutung der Grundkrankheit	65
Resümee	67
Zusammenfassung	69
Fazit	70
Literaturverzeichnis	71
Lebenslauf	80
Erklärung	81

EINLEITUNG

Bereits 1932 wurde die glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIO) von Harvey Cushing beschrieben. Er beobachtete bei Patienten mit endogenem Hyperkortisolismus eine erhöhte Anfälligkeit für Knochenbrüche. Durch den vermehrten Einsatz von Glukokortikoiden bei einer Vielzahl von Krankheiten wurde in der Folge auch ein Zusammenhang zwischen Osteoporose und exogenem Hyperkortisolismus entdeckt. Heute ist die GIO die häufigste Form der sekundären Osteoporose (Koshla 1994, DVO-Leitlinien 2006, Lange 2007). Hauptursache der GIO ist die medikamentöse Glukokortikoidtherapie. Ein endogenes Cushing-Syndrom führt selten zur Osteoporose (Lange 2007).

Die Osteoporose ist definiert als eine chronische Skeletterkrankung, die mit Abnahme der Knochenmasse und Zerstörung der Knochenmikroarchitektur einhergeht, eine Verminderung der Bruchfestigkeit des Knochens zur Folge hat und sich in einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche manifestiert (WHO Technical Report Series 1994). Die Diagnose Osteoporose wird gestellt, wenn ein Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie- (Dual X-Ray Absorptiometry - DXA) -Ergebnis mit einem T-score von $< -2,5$ an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur oder eine osteoporotische Wirbelkörperfraktur vorliegt.

Glukokortikoide beeinflussen den Knochenstoffwechsel auf vielen verschiedenen Ebenen. Sie führen zu einer vermehrten Knochenresorption und hemmen die Knochenneubildung. Wie diese Mechanismen genau vonstatten gehen ist noch nicht vollständig bekannt, sie unterscheiden sich jedoch von jenen der postmenopausalen Osteoporose. Die GIO manifestiert sich vorwiegend in Regionen des Skeletts mit einem hohen Anteil an trabekulären Knochen, wie insbesondere der Wirbelsäule (Laan 1993, Kanis 2004, de Gregorio 2006). Trabekulärer Knochenverlust findet vor allem in den ersten sechs Monaten der Glukokortikoidtherapie statt und verlangsamt sich dann.

Es zeigte sich aber auch, dass Patienten mit einer reduzierten Knochendichte nach Abschluss der Glukokortikoidtherapie sukzessive wieder eine der Norm gemäße Knochendichte (Bone Mineral Density - BMD) erreichen konnten. Auch das erhöhte Frakturrisiko verringert sich zumeist innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Therapie (van Staa 2002, de Vries 2007).

Ungefähr 30 % der Erwachsenen, die länger als 5 Jahre eine Glukokortikoidtherapie erhalten, erleiden eine Fraktur aufgrund einer bestehenden GIO (Reid 2000).

Obwohl dieser Zusammenhang seit mehr als 60 Jahren bekannt ist, ist die Versorgungslage bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie weltweit alarmierend. Die Zahl der Patienten, die bei einer Glukokortikoidtherapie die notwendige medikamentöse Präventionstherapie erhalten liegt wahrscheinlich unter 25 % (Pfeifer 2001).

Zudem sind die Daten über die Prävalenz der vertebrealen Frakturen bei glukokortikoid-induzierter Osteoporose teilweise immer noch sehr widersprüchlich. Eine Metaanalyse von Studien mit genauen Daten über Frakturen zeigte jedoch eindeutig eine höhere Anzahl von Frakturen bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie (van Staa 2002).

Die Behandlungskosten für osteoporotische Frakturen sind hoch und die Lebensqualität der Patienten ist deutlich eingeschränkt. Mehr und mehr betrachtet man die Häufigkeit des Auftretens der vertebrealen Frakturen als ein gesellschaftlich bedeutendes Gesundheitsproblem, zumal diese einhergehen mit erhöhter Morbidität und Mortalität (Angeli 2006, O'Neill 1996).

Nicht zuletzt deshalb ist es wichtig, das Risiko einer osteoporotischen Fraktur für den Patienten möglichst genau zu bestimmen, und rechtzeitig mit der Prävention zu beginnen. So fordert der Dachverband Osteologie der deutschsprachigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften (DVO) wegen des erhöhten Frakturrisikos während der Behandlung mit Glukokortikoiden frühzeitig einsetzende Maßnahmen zur Prävention der GIO (DVO 2006).

Eine in Großbritannien durchgeführte Studie kam zu dem Ergebnis, dass 0,9 % der Bevölkerung oral Glukokortikoide einnehmen. Die Extrapolation ergibt, dass für 350.000 dieser Patienten das Risiko besteht, eine GIO zu entwickeln (Clowes 2001).

Um in Deutschland die Prävalenz der Einnahme von Glukokortikoiden einzuschätzen, wurde in Berlin und Kiel eine Studie zur Bestimmung der Prävalenz der steroid-induzierten Osteoporose in Deutschland (PSIO-D-Studie) durchgeführt. Ziel der ersten Studienphase war eine genaue Prävalenzbestimmung der Glukokortikoideinnahme in der Allgemeinbevölkerung. In der zweiten Studienphase, der Klinikvisite, wurde die Prävalenz der Frakturen bei der GIO bestimmt.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist vor allem die Prävalenz von vertebrealen Frakturen bei Patienten mit systemischer Glukokortikoidtherapie zu bestimmen. Zudem soll die

unterschiedliche Prävalenz der vertebraalen Frakturen in Abhängigkeit vom Geschlecht und der Rekrutierungsart aufgezeigt werden. Auch die Bedeutung der täglichen Glukokortikoiddosis, der kumulativen Dosis und der Therapiedauer für die Entstehung einer vertebraalen Fraktur wird betrachtet. Wie bei der Analyse der Prävalenz der vertebraalen Frakturen wird auch hier die Divergenz zwischen den verschiedenen Populationen aufgezeigt.

Nicht alle Patienten mit Glukokortikoidtherapie entwickeln Frakturen (van Staa 2002). Diese Arbeit untersucht deshalb welche relativen Risikofaktoren der Patienten der PSIO-D-Studie, wie Alter, Geschlecht, Body mass-Index (BMI) sowie die Grundkrankheit mit der Entwicklung von vertebraalen Frakturen korrelieren. Bei den erkannten Risikogruppen könnten dann frühzeitig die geeigneten präventiven Maßnahmen ergriffen werden.

PATIENTEN UND METHODEN

„Prävalenz der steroid-induzierten Osteoporose in Deutschland“ (PSIO-D)-Studie

Das Ziel der Studie war, in einer ersten Studienphase, die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit oraler Glukokortikoidtherapie in der Allgemeinbevölkerung im Alter von 18-80 Jahren. In einer zweiten Studienphase, der Klinikvisite, wurde die Prävalenz der Frakturen bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie bestimmt.

An zwei Rekrutierungszentren (Kiel, Berlin) wurden in Studienphase I Personen durch eine stratifizierte Zufallsstichprobe aus Einwohnermeldeamtadressenlisten ausgewählt und per Post kontaktiert. So wurde eine für die Allgemeinbevölkerung repräsentative Stichprobe ermöglicht. In der vorliegenden Dissertation wurden nur die in Berlin gewonnenen Daten der obigen Studie berücksichtigt.

Alle angeschriebenen Personen wurden gebeten, den Fragebogen zurückzusenden, auch wenn sie keine Glukokortikoide einnehmen oder kein Interesse an der Klinikvisite hatten. Alle angeschriebenen Personen, die den Fragebogen nicht ausgefüllt zurückgesandt hatten, wurden in einem zweiten Anschreiben gebeten, den Fragebogen ausgefüllt zurückzusenden. In Berlin wurden 40.000 Einwohner angeschrieben.

Das Ziel der zweiten Studienphase, der Klinikvisite, war die Bestimmung der Prävalenz von Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen bei Patienten im Alter von 55-80 Jahren, die aktuell Glukokortikoide oral einnehmen. In dieser Studienphase wurden Teilnehmer für die Klinikvisite rekrutiert. Von den 246 zu untersuchenden Teilnehmern sollten etwa 175 populationsbasiert rekrutiert werden. Die anderen Teilnehmer wurden nicht populationsbasiert rekrutiert. Diese klinischen Patienten wurden aus bereits bestehenden Datenbanken des Institutes rekrutiert oder von Ärzten überwiesen. Für die Diagnose der Wirbelkörperfrakturen wurden Röntgenaufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule angefertigt und quantitativ mit dem Algorithmus nach Felsenberg ausgewertet. Alle quantitativ erkannten Frakturen wurden differentialdiagnostisch eingeteilt in osteoporotisch und nicht-osteoporotisch.

Einschlusskriterium für die Klinikvisite war die orale Einnahme von Glukokortikoiden zum damaligen Zeitpunkt und in den drei Monaten davor (bei einer maximalen Unterbrechungsdauer von 14 Tagen) mit einer Dosierung von mindestens 2,5 mg/d Prednisolon äquivalent. Das Prednisolonäquivalent wurde für die verschiedenen Präparate der Probanden individuell errechnet.

Ausschlusskriterien der zweiten Studienphase waren:

- Erkrankungen der Brust- oder Lendenwirbelsäule, die verhindern, dass eine zur Wirbelkörperfrakturbestimmung geeignete Röntgenaufnahme von Brust- und Lendenwirbelsäule gemacht werden kann.
- Erkrankungen, die verhindern, dass zumindest eine valide DXA-Untersuchung von Lendenwirbelsäule oder proximalem Femur sowie zumindest eine valide (QUS)-Untersuchung (Quantitatives Ultraschallverfahren) von Kalkaneus, Radius oder Hand gemacht werden kann. Das heißt konkret: Ausschluss von Teilnehmern mit beidseitigen Hüftprothesen, mehr als zwei Frakturen im Bereich von LWK 1-4, beidseitigen Radiusfrakturen oder beidseitigen Frakturen der Fingerphalangen.
- Teilnehmer mit einem Body mass-Index (BMI) größer als 34
- Teilnehmer, die außerstande sind, sich den im Protokoll vorgeschriebenen Untersuchungen zu unterziehen, oder die kognitive Einschränkungen aufweisen, die ein selbständiges Ausfüllen des Fragebogens ausschließen.

Bei der Klinikvisite wurden folgende Untersuchungen an den Studienteilnehmern durchgeführt:

- Dual X-Ray Absorptiometry (DXA): Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs im posterior-anterioren Strahlengang mit einem Hologic Delphi (Delphi, Hologic Corp.).

- Quantitative Ultraschallverfahren (QUS): QUS-Untersuchungen an drei verschiedenen QUS-Geräten (Achilles Express (Lunar Corp., Madison, WI, USA), Achilles Insight (Lunar Corp., Madison, WI, USA), Omnisense (Sunlight, Rehovot, Israel)).
- Digitale Radiogrammetrie (DXR): DXR-Auswertung der Röntgenaufnahmen der Hand durch ein Pronosco X-posure Gerät.
- Anfertigung einer konventionellen Röntgenaufnahme der Brust- und Lendenwirbelsäule (BWK4-LWK5) in lateraler Projektion.
- Anfertigung einer konventionellen Röntgenaufnahme der dominanten Hand mit einer speziellen, standardisierten Technik.
- Laboruntersuchungen: Blut- und Urinproben (2. Morgenurin und 24-Stundenurin); Bestimmung biochemischer Marker des Knochenumbaus in Blutserum und Urin sowie die Analyse genetischer Marker in der vollständigen Blutprobe.
- Neuromuskuläre Tests: Up&go-Test, Chair-rising Test, Romberg-Test, Semitandemstand, Tandemstand, Muskelkraftmessung auf Messsprungplatte Leonardo und Handkraftmessung.
- Weitere Untersuchungen: Messung des Ruhepulses, Messung der Körpergröße und des Körpergewichtes.

Folgende Fragebögen wurden bei der Klinikvisite erhoben:

- Fragebogen zur Erfassung von Risikofaktoren (Teil 1): Der „PSIO-D Klinikvisitenfragebogen“ umfasste folgende Bereiche: Biographische Informationen (Demographischer Standard, Kurzfassung), Medizinische Vorgeschichte, Frakturanamnese, Medikamentenanamnese, Glukokortikoideinnahme-Profil, Sturzanamnese, Ärztliche Vorsorge,

Familienanamnese, Immobilisation, Gynäkologische Anamnese, Körperliche Aktivität, Kalziumzufuhr, Rauchen, Alkohol und Krankheitslast.

Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (Teil 2): „Qualleffo“, EuroQol“, „SF12“, „Generalisierte Ängstlichkeit“, umfasste folgende Bereiche: Schmerzen, Aktivitäten des täglichen Lebens, Tätigkeiten im Haus, Bewegung, Freizeit, soziale Aktivität, Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit, Stimmung, Gesundheitszustand und Befinden.

Referenzpopulationen

Zum Vergleich der aus der Untersuchung der Normalbevölkerung gewonnenen Ergebnisse der PSIO-D- Studie wurden zwei weitere Studien mit ähnlichem Studiendesign herangezogen, die „Osteoporosis and Ultrasound“ (OPUS)-Studie und die „Europäische Studie zur vertebrealen Osteoporose“ (EVOS).

Ziel der OPUS-Studie war ein Vergleich der unterschiedlichen Verfahren zur Osteoporosedagnostik. Zum einem ein Vergleich der Ultraschallverfahren untereinander, zum anderen ein Vergleich dieser Verfahren mit anderen diagnostischen Verfahren betreffend die Osteoporose. Die OPUS-Studie war angelegt als multizentrische, europäische Querschnittsstudie. Sie wurde in fünf Zentren durchgeführt: Aberdeen, Berlin, Kiel, Paris und Sheffield. Die Studie umfasste zwei klinische Visiten. Eine zu Beginn der Studie und eine weitere fünf Jahre später. In allen beteiligten Zentren wurden Frauen im Alter zwischen 18 und 80 Jahren untersucht. Die Frauen wurden zufällig aus Einwohnerregistern (Berlin, Kiel) oder medizinischen Registern (Aberdeen, Paris, Sheffield) ausgewählt. Röntgenbilder der Wirbelsäule wurden nur von postmenopausalen Frauen angefertigt. Die Auswertung erfolgte wie bei der PSIO-D-Studie und wurde von denselben Untersuchern durchgeführt. Für die Knochendichtemessung wurde bei der OPUS- Studie ein anderes DXA-Gerät, das Lunar Expert, verwendet.

Ziel der Europäischen Studie zur vertebrealen Osteoporose war unter anderem die Prävalenzbestimmung osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen. In 36 Zentren in 19 europäischen Ländern wurden durch Zufallsstichproben Frauen und Männer im Alter von 50 bis 79 rekrutiert.

Bei < 17.000 Männer und Frauen wurden Röntgenaufnahmen der lateralen Brust- und Lendenwirbelsäule angefertigt. Die im Rahmen dieser Studien gewonnenen Daten aus Berlin werden in dieser Arbeit herangezogen (O'Neill 1996).

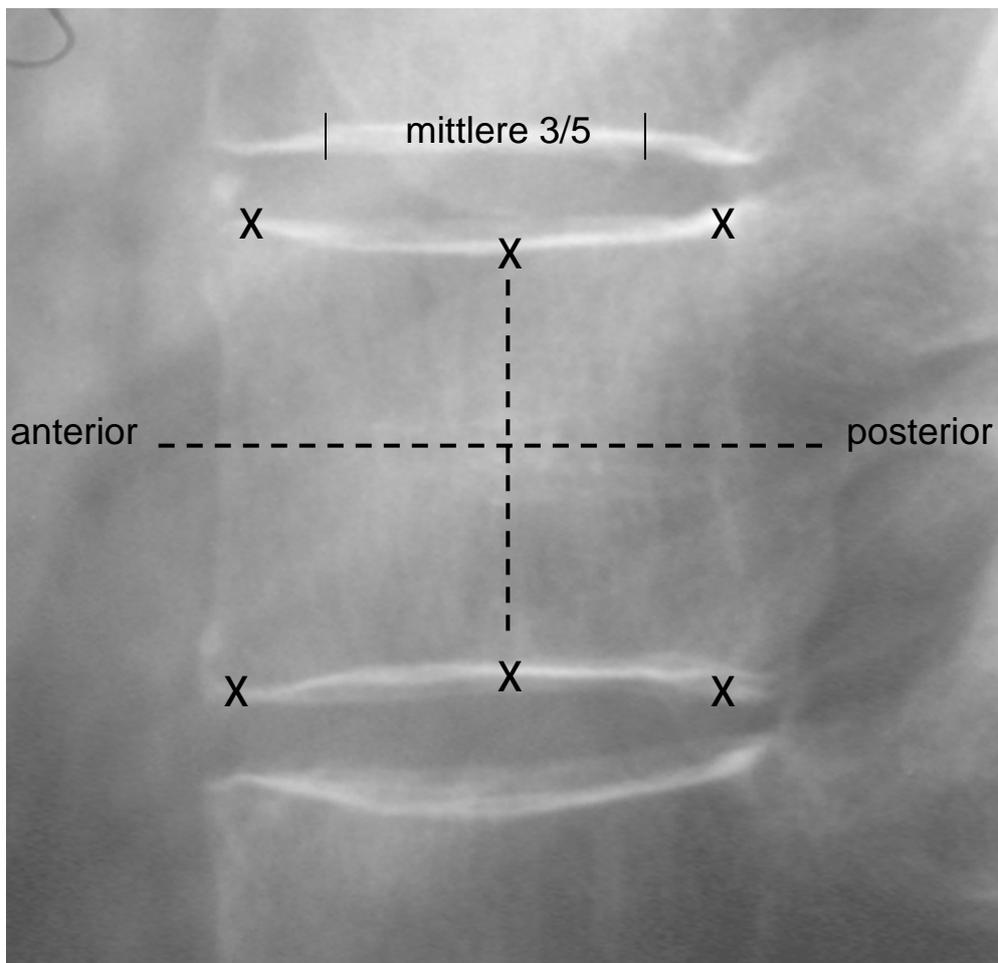
Quantitative Auswertung der Röntgenbilder

Bei der quantitativen Auswertung wurden die Höhen der Wirbelkörper in fortlaufender Reihenfolge von T4 bis L4 auf dem lateralen Röntgenbild gemessen. Auf den Röntgenaufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule wurden die Wirbelkörper T4, T8, T12 und L4 zur Orientierung markiert. Die Höhenmessung der Wirbelkörper erfolgte mittels der üblicherweise verwendeten Technik (Felsenberg 2000, Hurxthal 1968, Jergas 1995). Für jeden Wirbelkörper wurden die anterioren, medialen und posterioren Begrenzungspunkte bestimmt. Die Wirbelkörperhöhen wurden durch sechs Punkte definiert. Die Messung erfolgte auf einem Durchlichttisch (Digikon) mit einem Fadenkreuzzeiger. Die Koordinaten der Messpunkte wurden von dem Messsystem mit einer Auflösung von kleiner als 0,1 mm mit dem Fadenkreuzzeiger gesetzt. Die ermittelten Koordinaten wurden an den Computer (Sun Workstation) übertragen und dort gespeichert.

Höhenmessung

Die Wirbelkörperhöhen wurden durch sechs Punkte festgelegt. Alle Punkte werden an die äußeren Kanten der Endplatten gesetzt. Diese stellen sich in der Regel mit einer Dicke von 1-2 mm auf dem Röntgenbild dar.

Abbildung 1: Höhenmessung bei einem Wirbelkörper ohne Deformation



Anteriore Höhe

Die Punkte für die anteriore Höhe wurden immer im vorderen Fünftel des Wirbelkörpers gesetzt. Die Platzierung der Punkte wurde so gewählt, dass die Verbindungslinie, zwischen den beiden Punkten, direkt entlang der Vorderkante des Wirbelkörpers verlief. Es wurde die größte Höhe in

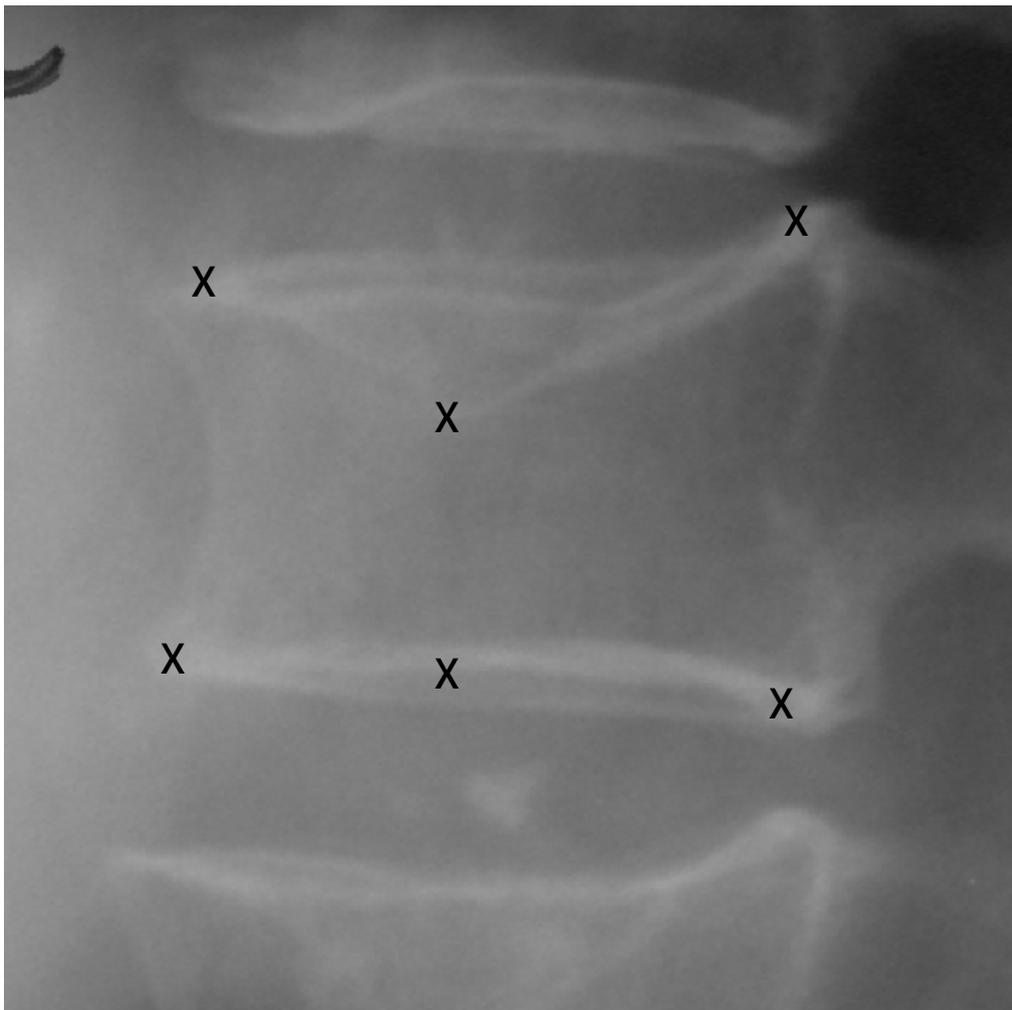
diesem vorderen Fünftel gemessen. Außer bei Vorliegen eines Keilwirbels wurde die kleinste Höhe im vorderen Fünftel gemessen. Bei anterioren osteophytären Anbauten oder Apophysenstörungen wurden die Punkte weiter nach posterior gesetzt, um diese nicht mit einzubeziehen. Bei Vorliegen von Projektionslinien, die bei verkippten Wirbelkörpern auftreten, wurde versucht, die Punkte möglichst an die Schnittpunkte dieser Projektionslinien oder in die Mitte zwischen den Projektionslinien zu setzen.

Mediale Höhe

Die Punkte für die mittlere (zentrale) Wirbelkörperhöhe wurden immer in den mittleren drei Fünfteln des Wirbelkörpers gesetzt.

Die mediale Höhe ist definiert als der geringste Abstand der Endplatten bzw. der korrekt gesetzten Punkte zueinander in diesem Bereich. Manchmal war es daher notwendig, einen der gesetzten Punkte in einer exakt horizontalen Linie zu verschieben. Lag qualitativ ein Keilwirbel (Verminderung der anterioren Höhe) vor, so wurden die Punkte in die Mitte der zentralen drei Fünftel gesetzt. Bei Verkippung der Wirbelkörper können Projektionslinien entstehen. In diesem Fall wurden die Punkte in die Mitte zwischen die Projektionslinien gesetzt. Bei frischen Frakturen der Grund- oder/und Deckplatte wurden die Punkte ans Ende der Frakturlinie gesetzt.

Abbildung 2: Messung der Höhe bei einem Wirbelkörper mit konkaver Deformation



Posteriore Höhe

Die Punkte für die posteriore Höhe wurden immer im hinteren Fünftel des Wirbelkörpers gesetzt, an der äußeren Begrenzung der Kortikalis der Endplatten. Es wurde immer die größte Höhe in diesem Bereich gemessen.

Definitionen von Wirbelkörperdeformationen

Die Bestimmung von Wirbelkörperhöhen wird verwendet, um Wirbelkörperdeformationen festzustellen. Aus dem Verhältnis der anterioren, medialen und posterioren Wirbelkörperhöhen zueinander und zu den Höhen der Nachbarwirbelkörper werden Indices errechnet. Beim Vergleich dieser Indices mit Schwellenwerten wird entschieden, ob ein Wirbelkörper als deformiert bezeichnet werden kann.

Algorithmus nach Felsenberg

Bei dem in dieser Dissertation zur Anwendung kommenden Algorithmus von Felsenberg werden die Höhen zueinander in Beziehung gesetzt: Die anteriore (a) und die mediale Höhe (m) mit der posterioren Höhe (p). Es ergeben sich die Indices a/p und m/p . Die posteriore Höhe der Wirbelkörper wird mit den posterioren Höhen der angrenzenden Wirbelkörper in Beziehung gesetzt. Dadurch ergeben sich die Indices p/p_u und p/p_l . Wobei p_u die posteriore Höhe der darüber liegenden und p_l die der darunter liegenden Höhe ist. Ein Wirbelkörper wird als deformiert bezeichnet, soweit einer der genannten Indices unterhalb des Schwellenwertes von 0,8 liegt.

Radiologische Differentialdiagnose einer vertebrealen Deformation

Die mit quantitativen Methoden erkannten Deformationen wurden differentialdiagnostisch in osteoporotische, degenerative, traumatische oder andere Deformationen eingeteilt. Auch die Abwesenheit einer Deformation wurde dokumentiert.

Üblicherweise werden Wirbelkörperdeformationen osteoporotischer und traumatischer Genese als Wirbelkörperfraktur bezeichnet. Deshalb werden in dieser Arbeit die Begriffe osteoporotische Wirbelkörperdeformation und osteoporotische Wirbelkörperfraktur als Synonyme verwendet. Mit der Bezeichnung vertebrale Fraktur ist in dieser Arbeit immer die

osteoporotische vertebrale Fraktur gemeint. Der Begriff vertebrale Deformation wurde für Deformationen unterschiedlicher Genese verwendet.

Im Folgenden sind die in der PSIO-D- und OPUS-Studie verwendeten Kriterien zur Differentialdiagnose von Wirbelkörperdeformationen kurz dargestellt.

Osteoporotische Veränderungen von Wirbelkörpern

Im Verlauf der Osteoporose kann es zu Deformationen der Wirbelkörper kommen. Diese Formveränderungen der Wirbelkörper werden in vier Typen unterteilt: Keil-, konkav-, bikonkav- und kompressionsförmig. In dieser Arbeit wird bei allen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen zwischen diesen vier typischen Deformationsformen unterschieden.

Semiquantitative Gradeinteilung

Für osteoporotische Wirbelkörperfrakturen erfolgte eine Gradeinteilung, modifiziert nach der semiquantitativen Gradeinteilung nach Genant (Jergas 1998). In dieser Arbeit wurden andere Schwellenwerte benutzt. Die Gradeinteilung wird bestimmt durch den ungefähren Grad der Höhenreduktion des Wirbelkörpers. Die Wirbelkörper T4 bis L4 werden anhand einer visuellen Inspektion eingeteilt in normal (Grad 0), leicht deformiert (Grad 1: 0,8-0,6), mäßig deformiert (Grad 2: 0,6-0,4) und schwer deformiert (Grad 3: $< 0,4$).

Degenerative Veränderungen von Wirbelkörpern

Degenerative Veränderungen von Wirbelkörpern (Dihlmann 1982, Taylor 1995) betreffen mehrere Segmente der Wirbelsäule. Die Wirbelkörper sind meist keilförmig deformiert und in ihrem Längsdurchmesser vergrößert. Bei einer Wirbelkörperdeformation degenerativer Genese entsteht keine Impression der Deckplatten. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Osteochondrose sind die Zwischenwirbelräume häufig vermindert und die Endplatten sklerosiert. Das Fortschreiten von Verschleißveränderungen führt zu Spondylophytenbildungen.

Traumatische Veränderungen von Wirbelkörpern

Bei traumatischen Veränderungen (Yochum 1996, Daffner 1996, Resnick 1988) sind meist einzelne Wirbelkörper betroffen. Eine kyphotische Abknickung am frakturierten Wirbelkörper kann zu einer Veränderung der spinolaminären Linie führen. Die Länge und Breite der Wirbelkörper ist häufig vergrößert bei gleichzeitiger Verminderung der Wirbelkörperhöhen. Für eine Deformation traumatischer Genese spricht vor allem das Auftreten von isolierten Knochenfragmenten.

Weitere Wirbelkörperdeformationen

Radiologisch werden ebenfalls Deformationen aufgrund eines Morbus Scheuermann, einer persistierenden Chorda dorsalis, eines M. Bechterew, eines M. Forestier, einer Osteomalazie oder weitere seltene Ursachen von der osteoporotischen Deformation abgegrenzt (Resnick 1978, Resnick 1988, Ziegler 1996, Jergas 1998).

Dual X-Ray Absorptiometry-DXA

Mit der Zwei-Spektren-Röntgenstrahl-Absorptiometrie (Dual X-Ray Absorptiometry-DXA) wurde die Knochendichte (Bone Mineral Density - BMD) des proximalen Femurs und der Wirbelkörper L1-L4 bestimmt. Der Mineralgehalt dieser 4 Wirbelkörper geteilt durch ihre gesamte Projektionsfläche ergab die BMD der Lendenwirbelsäule.

Zur Qualitätssicherung erfolgte vor jeder Untersuchungsreihe eine Kalibrierung des Messgerätes (Delphi Hologic QDR-4500) mit dem European Spine Phantom (EPS).

Bei der Untersuchung befand sich der Patient flach in Rückenlage auf dem Tisch. Zum Ausgleich der Lendenwirbelsäulenlordose wurden die Unterschenkel der Patienten durch eine Kniestütze hochgelagert, so dass Hüft- und Kniegelenke rechtwinklig gebeugt waren. Der Zwischenwirbelraum wurde dadurch besser erkennbar und die Abgrenzung der einzelnen Wirbelkörper durch das automatische Konturfindungsprogramm ermöglicht.

Die Untersuchung des proximalen Femurs fand ebenfalls in Rückenlage statt. Hier wurde das gesamte Bein um 25° nach innen rotiert, so dass der Schenkelhals sich parallel zum Tisch befand (Felsenberg 1997). Durch diese Positionierung sollte eine Verkürzung des Schenkelhalses

vermieden werden, die zu einem Anstieg der BMD führen kann. Die Dichtemessung erfolgte in mehreren definierten Messfeldern (Regions of interest = ROIs), die sich auf den gesamten proximalen Femur, den Trochanter major, die Intertrochantärregion, auf den Schenkelhals und auf das Ward-Dreieck konzentrierten.

Zum Vergleich der BMD-Werte der PSIO-D-Studie mit der OPUS-Studie wurden die Rohdaten der beiden Geräte kreuzkalibriert.

Ausschlaggebend für die Definition der Osteoporose ist ein T-Score $< -2,5$ gemessen an Wirbelsäule und Femur.

Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Softwaresystem R (R Development Core Team 2003).

Es wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle berechnet, der t-Test und der Chi-Quadrat-Test sowie Regressionsanalysen (Armitage 2001) durchgeführt.

Literaturreview

Zum Vergleich der Ergebnisse der PSIO-D-Studie mit anderen Studien wurde, im Rahmen dieser Arbeit, eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden Metaanalysen und mehrfach zitierte Arbeiten mit Frakturrate bei GIO auf bestimmte Faktoren hin durchgelesen. Diese Faktoren wurden in Anlehnung an die PSIO-D Studie ausgewählt um einen Vergleich zu ermöglichen. Die Ergebnisse dieses Literaturreviews wurden in einer Tabelle dokumentiert (Tabelle 16). Entscheidendes Kriterium für den Einschluss in diese Tabelle war die Analyse der vertebraalen Frakturrate bei Kortisoneinnahme. Weitere Faktoren, die in der Tabelle dokumentiert wurden, sind die Fallzahl, das Geschlechterverhältnis, das Alter, die Rekrutierungsart, die medizinische Vorgeschichte, die Krankheitsdauer, die Art der Glukokortikoideinnahme, die Einnahmehäufigkeit, die tägliche Dosis, die kumulative Dosis, die Einnahmedauer, die Art des Glukokortikoids, die Frakturauswertung und die Knochendichte. Zu vielen dieser Variablen gab es häufig keine Angaben. Auch dies wurde dokumentiert. Außerdem wurde notiert, bei welchen der Variablen ein signifikanter Zusammenhang zu dem Auftreten einer vertebraalen Fraktur festgestellt werden konnte.

ERGEBNISSE

In diesem Teil der Arbeit werden die Ergebnisse der Klinikvisite, der zweiten Studienphase der PSIO-D-Studie in Berlin, dargestellt (siehe Patienten und Methoden, PSIO-D-Studie). Teilnehmer dieser Klinikvisite waren Frauen und Männer im Alter von 55-80 Jahren, die aktuell Glukokortikoide oral von mindestens 2,5 mg/d Prednisolon äquivalent einnahmen. Insgesamt wurden 246 Patienten untersucht.

Daten zur PSIO-D-Studie

Durch eine stratifizierte Zufallsstichprobe wurden in Berlin 40.000 Einwohner angeschrieben, von denen 24.726 den Fragebogen zurücksandten. Die Anzahl der Rückantworten war ähnlich hoch bei Frauen und Männern, unterschied sich aber deutlich bei den verschiedenen Altersgruppen.

Die Zufallsstichprobe aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von 18 bis 55 Jahren in Berlin ergab eine Gesamtprävalenz von 0,5 % der oralen Glukokortikoideinnahme von mindestens drei Monaten. In der Altersgruppe von 55 bis 80 Jahren betrug die Prävalenz 1,5 %.

Von den 24.726 zurückgesandten Fragebögen konnten für die Klinikvisite durch Zufallsstichproben 174 Teilnehmer (70,73 %) populationsbasiert rekrutiert werden, davon 103 Frauen und 71 Männer. Die anderen 72 Teilnehmer (29,27 %) wurden nicht populationsbasiert rekrutiert. Von ihnen waren 54 Teilnehmer weiblich und 18 männlich. Insgesamt nahmen 246 Patienten an der Klinikvisite teil, davon waren 157 Studienteilnehmer weiblich und 89 männlich. Das durchschnittliche Alter war 68 (6) Jahre mit einem BMI von 27,18 (4,13). Die tägliche Dosis betrug im Mittel 7,06 (5,17) mg, die kumulative Dosis 26,85 (32,42) g und die Einnahmedauer 9,35 (9,52) Jahre (Tabelle 1).

Tabelle 1: Charakteristika der Studienteilnehmer: Dargestellt ist die Anzahl der Studienteilnehmer und der Mittelwert mit Standardabweichung des Lebensalters, Body mass-Index BMI (kg/m²), tägliche Dosis (mg) Prednisolon äquivalent, Einnahmedauer (Jahre) und die kumulative Dosis (g) der Glukokortikoideinnahme für die verschiedenen Populationen.

		Populations- basiert	Klinische Patienten	Studienteil- nehmer gesamt	p-Wert
Frauen	Anzahl	103	54	157	
	Alter	66 (7)	69 (5)	67 (6)	0,0054
	BMI	27,28 (4,70)	27,70 (4,05)	27,43 (4,47)	0,57
	Tägliche Dosis	6,80 (5,30)	6,87 (5,71)	6,82 (5,43)	0,94
	Einnahme- dauer	7,65 (7,70)	10,17 (10,49)	8,52 (8,81)	0,12
	Kumulative Dosis	19,44 (23,84)	24,36 (26,38)	21,18 (24,79)	0,26
	Männer	Anzahl	71	18	89
Alter		69 (6)	68 (8)	68 (7)	0,6
BMI		26,86 (3,38)	26,27 (3,65)	26,74 (3,42)	0,54
Tägliche Dosis		7,61 (4,73)	7,02 (4,60)	7,49 (4,69)	0,63
Einnahme- dauer		10,10 (9,77)	13,67 (13,15)	10,83 (10,56)	0,29
Kumulative Dosis		32,10 (34,69)	54,61 (56,57)	36,87 (40,97)	0,12
Studienteil- nehmer gesamt		Anzahl	174	72	246
	Alter	67 (7)	69 (6)	68 (6)	0,1
	BMI	27,11 (4,20)	27,34 (3,98)	27,18 (4,13)	0,68
	Tägliche Dosis	7,13 (5,08)	6,91 (5,42)	7,06 (5,17)	0,77
	Einnahme- dauer	8,64 (8,66)	11,04 (11,22)	9,35 (9,52)	0,11
	Kumulative Dosis	24,61 (29,34)	32,03 (38,34)	26,85 (32,42)	0,15

Prävalenz der osteoporotischen vertebrealen Frakturen und Deformationen

Die Tabellen 2 und 3 zeigen die Prävalenz der osteoporotischen Frakturen und Deformationen der PSIO-D-Studie, unterteilt nach Rekrutierungsart und Geschlecht.

Tabelle 2: Prävalenz der osteoporotischen vertebrealen Frakturen mit 95 %-Konfidenzintervall in der PSIO-D-Studie

	Populationsbasiert (95 % CI)	Klinische Patienten (95 % CI)	Studienteilnehmer gesamt (95 % CI)
Frauen	15/103 14,56 % (8,65-23,20)	14/54 25,93 % (15,38-39,91)	29/157 18,47 % (12,91-25,62)
Männer	23/71 32,39 % (22,05-44,66)	6/18 33,33 % (14,36-58,85)	29/89 32,58 % (23,25-43,44)
Studienteilnehmer gesamt	38/174 21,84 % (16,09-28,86)	20/72 27,78 % (18,18-39,78)	58/246 23,58 % (18,52-29,48)

Tabelle 3: Prävalenz der vertebrealen Deformationen mit 95 %-Konfidenzintervall in der PSIO-D-Studie

	populationsbasiert (95 % CI)	Klinische Patienten (95 % CI)	Studienteilnehmer gesamt (95 % CI)
Frauen	18/103 17,48 % (10,96-26,48)	16/54 29,63 % (18,37-43,79)	34/157 21,66 % (15,65-29,08)
Männer	29/71 40,85 % (29,53-53,16)	7/18 38,89 % (18,26-63,86)	36/89 40,45 % (30,34-51,39)
Studienteilnehmer gesamt	47/174 27,01 % (20,70-34,36)	23/72 31,94 % (21,72-44,11)	70/246 28,46 % (22,99-34,60)

Vergleich der Daten der PSIO-D- und der OPUS-Studie

Tabelle 4 zeigt einen Vergleich der Studienteilnehmerinnen der PSIO-D- und der OPUS-Studie in Berlin. Untersucht wurden die Variablen Alter (Jahre), Körpergröße (cm), Gewicht (kg), Body mass-Index BMI (kg/m²), Bone Mineral Density (BMD) der Wirbelkörper L1-L4 und des Femurs (g/cm²) sowie das Auftreten eines T-Score < 2,5 in der DXA- Untersuchung.

In den Tabellen 5 und 6 wird die Anzahl der vertebrealen Deformationen der Frauen der PSIO-D- und der OPUS-Studie gegenübergestellt. Der Vergleich erfolgt mit und ohne Altersjustierung.

Tabelle 4: Vergleich zwischen den Charakteristika der Studienteilnehmer der PSIO-D- und OPUS-Studie, mit Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall

	PSIO-D n = 103 (95 % CI)	OPUS n = 444 (95 % CI)	p-Wert
Alter (Jahre)	66,38 + 6,85 (65,04-67,72)	66,42 + 6,95 (65,78-67,07)	0,9526
Größe (cm)	161,29 + 7,21 (159,88-162,71)	163,1 + 5,9 (162,55-163,65)	0,02022
Gewicht (kg)	70,93 + 13,59 (68,25-73,62)	70,07 + 11,59 (68,98-71,15)	0,5524
BMI (kg/m ²)	27,28 + 4,6 (26,35-28,21)	26,33 + 4,12 (25,95-26,72)	0,06368
BMD WS (g/cm ²)	0,897 + 0,157 (0,866-0,929)	0,957 + 0,1474 (0,9437-0,9716)	0,0006755
BMD Femur (g/cm ²)	0,844 + 0,142 (0,816-0,871)	0,831 + 0,125 (0,8187-0,8423)	0,3875
Osteoporose DXA	22,55 % (15,55-32,1)	13,27 % (10,31-16,9)	0,02732

Tabelle 5: Vergleich der Prävalenz der osteoporotischen vertebraalen Frakturen mit 95 %-Konfidenzintervall ohne Altersjustierung in der PSIO-D- und der OPUS-Studie

	PSIO-D (95 % CI)	OPUS (95 % CI)	p-Wert
Anzahl der vertebraalen Deformationen	15/103 14,56 % (8,65-23,20)	63/462 14,72 % (11,68-18,36)	0,9678

Tabelle 6: Vergleich der Anzahl der osteoporotischen, vertebraalen Frakturen mit 95 %-Konfidenzintervall mit Altersjustierung der PSIO-D- und der OPUS-Studie

	PSIO-D (95 % CI)	OPUS (95 % CI)	p-Wert
Anzahl der vertebraalen Deformationen Abhängigkeit von der Altersverteilung	16/103 15,53 % (9,41-24,30)	66/444 14,86 % (11,76-18,60)	0,864

Daten zur Verteilung vertebraaler Frakturen in verschiedenen Altersgruppen der PSIO-D-Population

In Tabelle 7 ist die Prävalenz der osteoporotischen vertebraalen Frakturen dargestellt, unterteilt in Altersgruppen und Rekrutierungsart.

Tabelle 7: Prävalenz der osteoporotischen vertebraalen Frakturen mit 95 %-Konfidenzintervall in den verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppe (Jahre)	55-59 (95 % CI)	60-64 (95 % CI)	65-69 (95 % CI)	70-74 (95 % CI)	75-79 (95% CI)	55-80 (95 % CI)
Frauen populationsbasiert	0/23 0 %	3/18 16,67 % (4,41- 42,26)	4/28 14,29 % (4,68- 33,56)	5/22 22,73 % (8,69- 45,82)	3/12 25,00 % (6,69- 57,16)	15/103 14,56 % (8,65- 23,20)
alle populationsbasiert	1/30 3,33 % (0,17- 19,05)	6/29 20,69 % (8,71- 40,26)	9/46 19,57 % (9,86- 34,38)	17/42 40,48 % (26,02- 56,65)	5/27 18,52 % (7,03- 38,75)	38/174 21,84 % (16,09- 28,86)
Studienteilnehmer gesamt	3/34 8,82 % (2,31-81)	9/42 21,43 % (10,84- 37,24)	16/67 23,88 % (14,66- 36,13)	22/63 34,92 % (23,64- 48,05)	8/40 20 % (9,61- 36,14)	58/246 23,58 % (18,52- 29,48)

Daten zu den Grundkrankheiten und Prävalenzen der Wirbelkörperdeformationen der PSIO-D-Studie

Abbildung 3 zeigt die Anzahl der an den verschiedenen Grundkrankheiten erkrankten Studienteilnehmer. Die Rheumatoide Arthritis war die häufigst vertretene Krankheit in der PSIO-D-Studie Berlin, gefolgt von Asthma bronchiale und anderen Erkrankungen. Andere Krankheiten, die angegeben wurden als Grund für die Glukokortikoideinnahme, waren „Lungenfibrose, Sarkoidose, Lungenemphysem, α 1-Antitrypsinmangel mit Lungenemphysem, Silikose, Karzinom, Mb. Reiter, Sjögren-Syndrom, Systemischer Lupus Erythematodes, Lupus dermatodes, Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich, Mischkollagenose, chronische rheumatische Schmerzen, rheumatische Wirbelsäulenverletzungen, Sharp-Syndrom, Vaskulitis und Myositis, Myasthenia gravis, Knochen-Sarkoidose, Riesenzellerarteriitis, Arteriitis temporalis, Thrombozytopenie, Thrombozytenmangel bei Plasmozytom, Pericarderguss, Allergie, Urticaria, Autoimmunhepatitis, chronische Hepatitis, Hepatocelluläres Karzinom, Mamma-Karzinom, tRNA-Synthetase-Syndrom und Zustand nach Nierentransplantation“. 5 von 246 Patienten konnten keinen Grund für die Einnahme von Glukokortikoiden nennen.

Tabelle 8 zeigt die Prävalenz von osteoporotischen, vertebrealen Frakturen im Vergleich mit den gesamten Wirbelkörperdeformationen bei den drei häufigsten Grundkrankheiten der PSIO-D-Studie. Die höchste Prävalenz an Wirbelkörperdeformationen zeigte sich bei Patienten mit Asthma bronchiale.

Abbildung 3: Anzahl der erkrankten Studienteilnehmer (Prävalenz %) mit 95 %-Konfidenzintervall der PSIO-D-Population mit den häufigst vertretenen Grunderkrankungen: Rheumatoide Arthritis (RA), Asthma bronchiale, andere Erkrankungen, Polymyalgia Rheumatica, andere rheumatische Erkrankungen, Chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), andere pulmonale Krankheiten, Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) und Vaskulitiden.

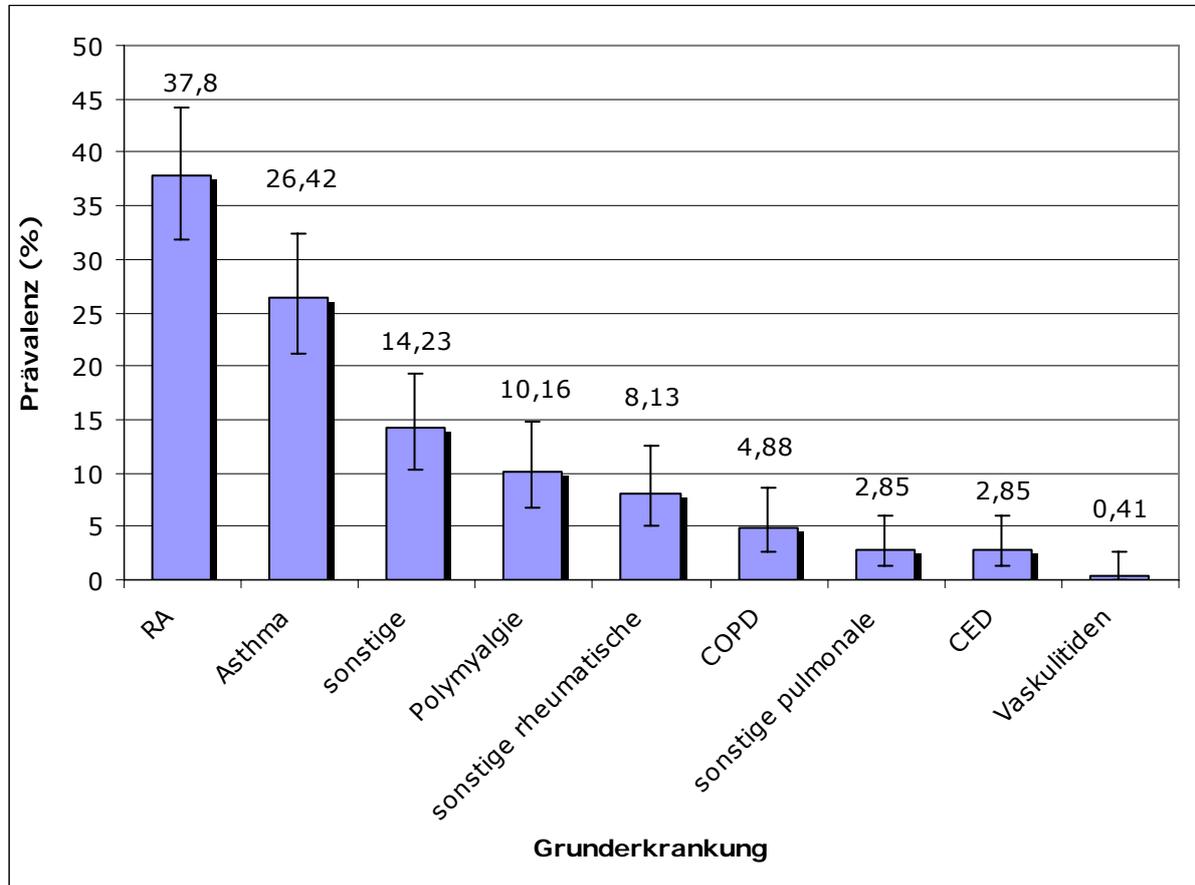


Tabelle 8: Prävalenz der Wirbelkörperdeformationen und der osteoporotischen vertebrealen Frakturen mit 95 %-Konfidenzintervall in Abhängigkeit von der Grundkrankheit

Grundkrankheit	Deformationen gesamt (95 % CI)	Ost. Deformationen (95 % CI)
Asthma brochiale	15/44 34,09 % (20,93-50,00)	12/44 27,27 % (15,46-43,04)
Rheumatoide Arthritis	11/65 16,92 % (9,15-28,69)	8/65 12,31 % (5,84-23,36)
Polymyalgia rheumatica	4/18 22,22 % (7,37-48,08)	3/18 20 % (5,31-48,63)

Daten zu Risikofaktoren für eine vertebrale Fraktur

Der Zusammenhang zwischen osteoporotischer vertebraler Fraktur und einzelnen Variablen wird mittels logistischer Regression untersucht. Tabelle 9 zeigt Variablen, die einzeln betrachtet einen signifikanten Zusammenhang haben. Um den gemeinsamen Einfluss von Variablen auf das Frakturrisiko zu untersuchen, wird ein multivariablen Modell mit logistischer Regression gebildet. Dazu werden einzelne Variablen mit einem p-Wert $< 0,25$ in einem Modell kombiniert. Es wurde schrittweise die Variable mit dem größten p-Wert $> 0,05$ aus dem Modell genommen, bis nur noch Variablen mit einem p-Wert $< 0,05$ enthalten waren. Dieses minimale logistische Regressionsmodell ist in Tabelle 10 dargestellt. Die sich aus dem Regressionskoeffizienten ergebenden Odds Ratios sind in Abbildung 4 und 5 dargestellt.

Tabelle 9: Univariable logistische Regression die Variablen mit signifikantem Zusammenhang mit der vertebralen Fraktur

Faktor	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
Männliches Geschlecht	0,76	0,31	0,013
Kumulative Dosis	0,013	0,0043	0,002
BMI	-0,088	0,039	0,023
Bisphosphonate	1,0037	0,4	0,012
COPD	1,61	0,61	0,0078
Knochendichte WS gesamt	-3,029	1,044	0,0037
DXA T-Score $< -2,5$	0,83	0,33	0,011
Knochendichte Prox. Femur gesamt	-4,59	1,23	0,0001
Archilles express SOS	-0,0097	0,0049	0,045
Archilles express Steifigkeitsindex	-0,019	0,0089	0,035

Tabelle 10: Minimale multivariable logistische Regression der Variablen mit signifikanten Zusammenhang mit der vertebraalen Fraktur

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
Männliches Geschlecht	0,78	0,38	0,038
Kumulative Dosis	0,01	0,0049	0,03
Knochendichte Prox. Femur gesamt	-5,84	1,46	6.15e-05
Bisphosphonate	0,98	0,46	0,034
COPD	1,67	0,77	0,03
Andere Krankheiten	0,98	0,45	0,029

Abbildung 4: Odds ratios der Variablen mit signifikantem Zusammenhang von GIO mit der vertebraalen Fraktur. In der Abbildung sind folgende Odds ratios der Variablen dargestellt: Body mass Index ≤ 20 (BMI), männliches Geschlecht (maskulin), DXA T-Score $< - 2,5$ (T-Score), Bisphosphonate und Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)

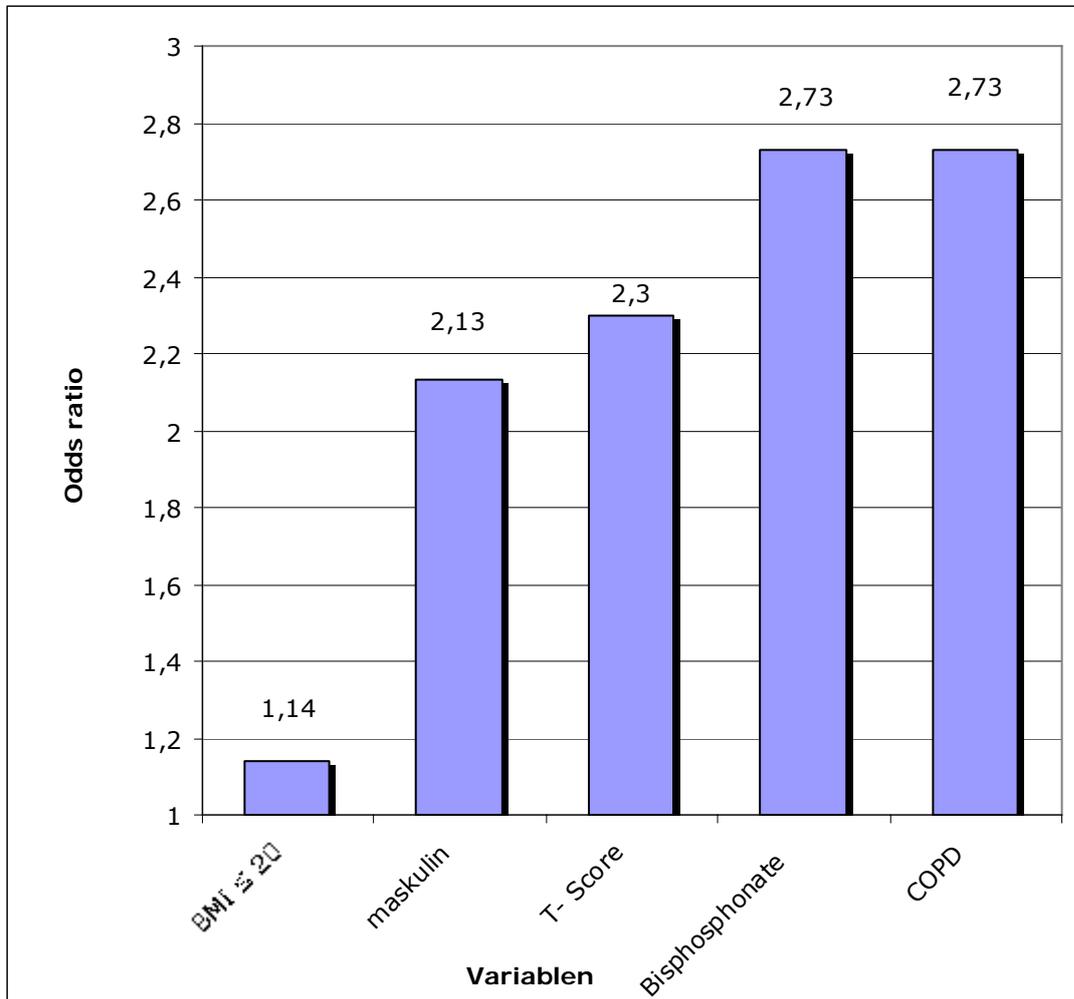
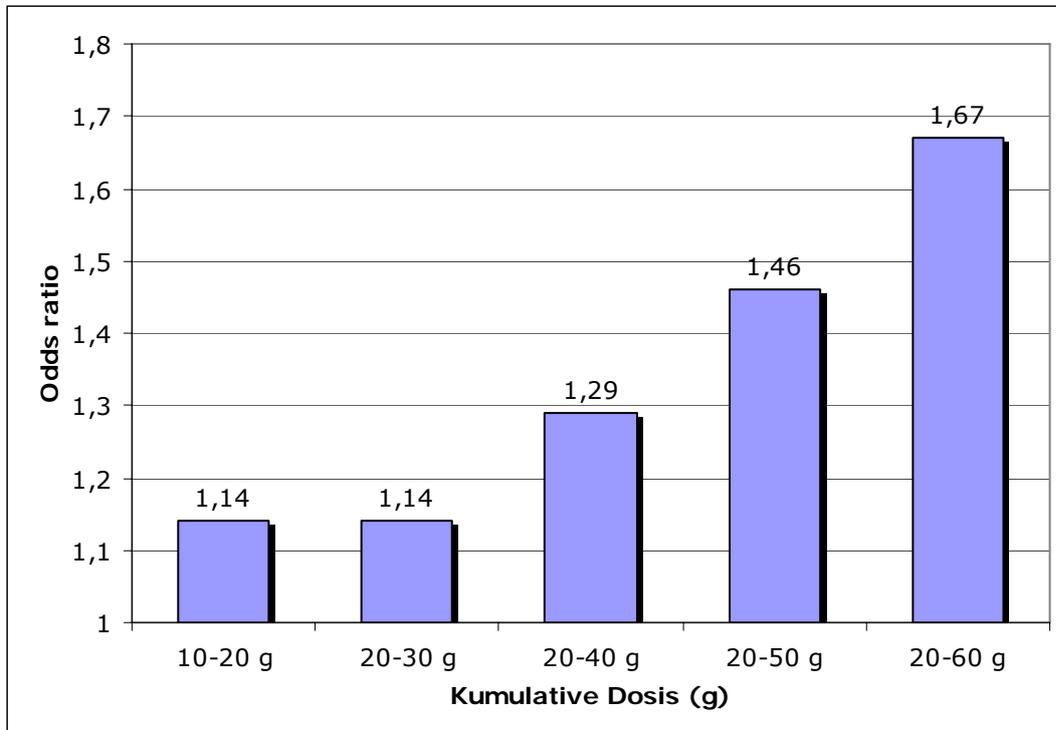


Abbildung 5: Für die Kumulative Glukokortikoiddosis (g) wurden mehrere Odds ratios berechnet, da sie eine qualitative Variable ist. Die Abbildung verdeutlicht grafisch den Zusammenhang zwischen der kumulativen Glukokortikoiddosis und der vertebraalen Fraktur.



Daten zur kumulativen Dosis

Tabelle 11 und Abbildung 6 stellen die Prävalenz der osteoporotischen vertebrealen Frakturen bei unterschiedlicher Höhe der kumulativen Glukokortikoiddosis (g) dar. Betrachtet wurden die Studienteilnehmer insgesamt und die populationsbasiert rekrutierten Frauen.

Die grafische Darstellung in Abbildung 6 verdeutlicht die steigende Prävalenz der vertebrealen Frakturen mit Anstieg der kumulativen Glukokortikoiddosis bei den Studienteilnehmern insgesamt und den populationsbasiert rekrutierten Frauen.

In Tabelle 12 wird die Höhe der kumulativen Glukokortikoiddosis (g) bei den verschiedenen Populationen dargestellt. In der Abbildung 7 wird die Höhe der kumulativen Dosis bei den verschiedenen Populationen grafisch dargestellt. Insgesamt betrug der Mittelwert der kumulativen Dosis 27,37 g, mit einem Median von 16,45 g. Da die Daten keiner Normalverteilung unterliegen, ist der Mittelwert hier nur bedingt aussagekräftig. Es zeigt sich, dass die Frauen insgesamt mit 22,34 g (Median 15,35) weniger Glukokortikoide eingenommen haben als die Männer mit 35,85 g (Median 18,98). Außerdem zeigte sich eine höhere kumulative Dosis bei den klinischen Patienten von insgesamt 35,9 g (Median 19,8).

Tabelle 11/ Abbildung 6: Prävalenz der osteoporotischen vertebrealen Frakturen mit 95 %-Konfidenzintervall in Abhängigkeit von der kumulativen Glukokortikoiddosis (g)

	< 7,5 (95 % CI)	≥ 7,5 (95 % CI)	≥ 25-200 (95 % CI)
Studienteilnehmer gesamt	9/74 12,16 % (6,05-22,33)	21/88 23,86 % (15,70-34,35)	2/73 34,25 % (23,76-46,37)
Frauen populationsbasiert	3/38 7,89 % (2,06-22,48)	6/37 16,22 % (6,77-32,68)	6/22 27,27 % (11,61-50,44)

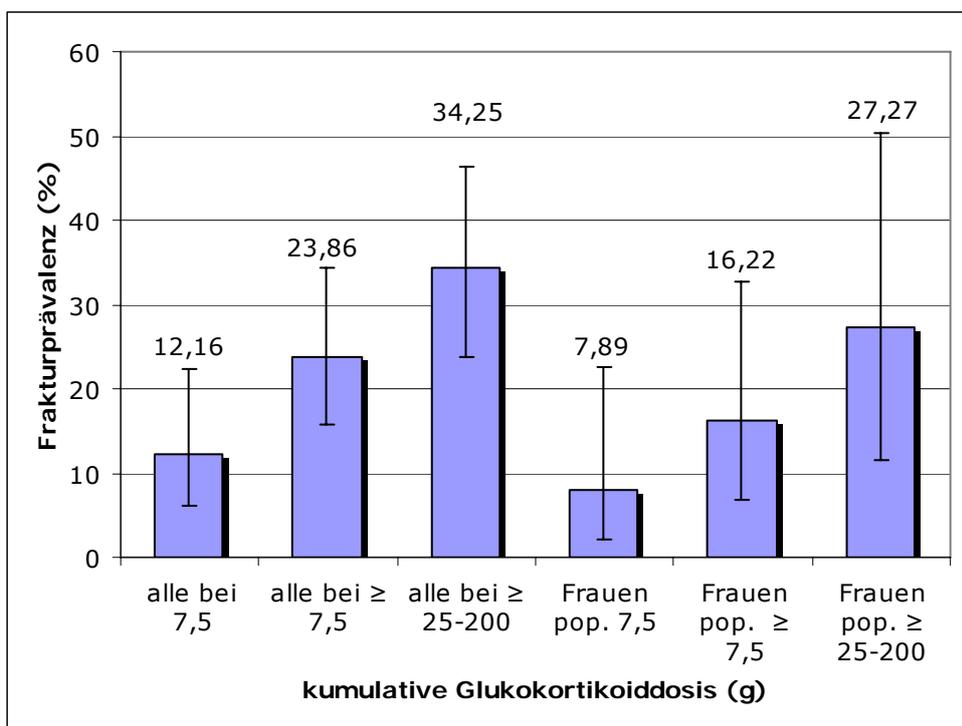
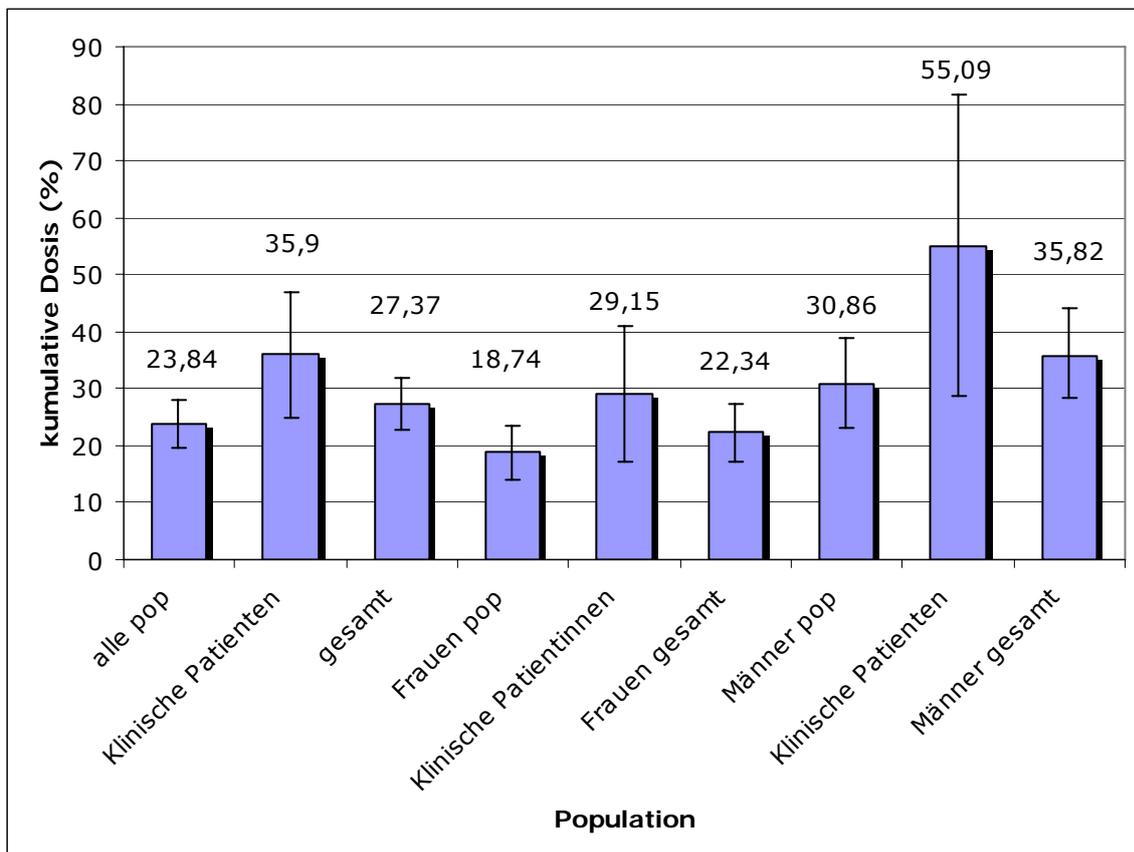


Tabelle 12/ Abbildung 7: Kumulative Dosis (g) mit 95 %-Konfidenzintervall in Abhängigkeit von der Population

	Populationsbasiert (95 % CI)	Klinische Patienten (95 % CI)	Studienteilnehmer gesamt (95 % CI)
Frauen	18,74 (14,08-23,39)	29,15 (17,19-41,11)	22,34 (17,22-27,46)
Männer	30,86 (23,00-38,73)	55,09 (28,57-81,611)	35,82 (27,57-44,06)
Studienteilnehmer gesamt	23,84 (19,52-28,15)	35,90 (24,71-47,09)	27,37 (22,89-31,86)



Daten zu BMD-Werten der DXA Untersuchung

Tabelle 15 zeigt die Bone Mineral Density BMD-Werte (g/cm^2) der DXA-Untersuchung der Wirbelkörper L1-L4 und des Femurs, unterteilt nach Geschlecht.

Tabelle 15: DXA BMD-Werte (g/cm^2) mit Standardabweichung von Wirbelsäule und Femur bei den verschiedenen Populationen

		Populationsbasiert	Klinische Patienten	Studienteilnehmer gesamt
Frauen	Wirbelsäule	0,897 (0,157)	0,898 (0,189)	0,898(0,168)
	Femur	0,844 (0,142)	0,817 (0,115)	0,835 (0,133)
Männer	Wirbelsäule	0,944 (0,183)	0,955 (0,152)	0,946 (0,176)
	Femur	0,891 (0,139)	0,905 (0,137)	0,894 (0,138)
Studienteilnehmer gesamt	Wirbelsäule	0,916 (0,169)	0,913 (0,181)	0,915 (0,172)
	Femur	0,863 (0,142)	0,839 (0,126)	0,856 (0,138)

Literaturreview zu Studien mit Frakturdaten zu GIO

Tabelle 16 gibt einen Literaturüberblick über häufig zitierte Arbeiten mit Angaben zur Frakturprävalenz bei GIO (siehe Patienten und Methoden unter Literaturreview). In der Tabelle werden folgende von den Studien erfasste Faktoren dokumentiert: Die Anzahl von Männern (m) und Frauen (f), das Geschlechterverhältnis (m/f) und das durchschnittliche Lebensalter (Jahre) der Studienteilnehmer; des Weiteren wird unterschieden zwischen populationsbasierter (pop) und nichtpopulationsbasierter Rekrutierung (nonpop). Unter dem Abschnitt „Medizinische Vorgeschichte“ werden die verschiedenen Grunderkrankungen der Studienteilnehmer und die Krankheitsdauer dargestellt. Es folgen Daten zu der Art der Glukokortikoideinnahme, wie der Einnahmehäufigkeit (kontinuierlich oder alternierend), der Höhe der täglichen Dosis (in mg), der kumulativen Dosis (in g), der Einnahmedauer (Jahre oder Monate) und des Glukokortikoidpräparates. Weiter folgen Angaben zur Frakturauswertung (semiquantitativ), der Frakturprävalenz (in %) und der Knochendichte (BMD in g/cm²) mit T-Score und dem verwendeten Gerät. Zu vielen dieser Variablen gab es häufig keine Angaben. Auch dies wurde dokumentiert (k. A.). Außerdem wurde notiert, bei welchen der Variablen ein signifikanter Zusammenhang zu dem Auftreten einer vertebrealen Fraktur festgestellt werden konnte (Zus. Fx). Weitere Erklärungen für die in der Tabelle verwendeten Abkürzungen befinden im folgenden Verzeichnis.

Abkürzungen zu Tabelle 16:

Asthma: Asthma bronchiale

BMD: Bone Mineral Density (g/cm²)

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen

CTD: Connective tissue disease

DE: Dermatologische Erkrankungen

E: Erkrankungen

EGE: Entzündliche Gelenkerkrankungen

FA: Fibrosierende Alveolitis

FN: Femoral neck BMD

GCA: Riesenzellerarthritis

GPRD: General Practice Research Database (britische Datenbank)

k.A: keine Angaben gefunden

LS: Lumbar spine BMD

MG: Myasthenia gravis

nonpop: nicht populationsbasierte Rekrutierung

PR: Polymyalgia Rheumatica

pop: populationsbasierte Rekrutierung

RA: Rheumatoide Arthritis

RE: Rheumatische Erkrankungen

rR: relatives Risiko

SLE: Systemischer Lupus erythematoses

VDS: Vertebral Deformity Score

vFx: vertebrale Fraktur

Ø: Durchschnitt

*: Hologic Corp, Waltham, MA, USA

** : Lunar, Madison, WI, USA

Zus. Fx : Signifikanter Zusammenhang festgestellt zu der Anzahl der vertebrealen Frakturen

Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	Adachi 2001	McConkey 1962
Fallzahl	61	61
m, f (m/f)	f = 69 % (42/61) 41 % pm (25/61) m = 31 % (19/61)	f = 46 m = 15
Alter (Jahre)	54 ± 15	22-72 Ø 56
Rekrutierung	k. A.	nonpop
Med. Vorgeschichte	69 % RE (42/61) 15 % Myasthenia u. MG (9/61) 8 % DE (5/61) 9 % Andere (5/61)	RE
Krankheitsdauer (Jahre)	k. A.	1-36 Ø 11
Kortison: Applikationsart	k. A.	k. A.
Kortison: Einnahmehäufigkeit	täglich	k. A.
Tägliche Dosis (mg/d)	≥ 7,5	2,5-19,7 Ø 10,5
Kumulative Dosis	k. A.	k. A.
Einnahmedauer (Monate)	30 % < 4 (18/61) 21 % 4-12 (13/61) 49 % > 12	11-120 Ø 31
Art des Kortisons	Prednison od. äquivalent	Prednison
Frakturprävalenz	vFx 11 % (7/61)	8,2 % vFx
Frakturauswertung	prävalent: semiquantitativ inzident: semiquantitativ	k. A.
BMD (g/cm ²)	FN 0,93 ± 0,15 T-Score -1,18 ± 1,31 Hologic* u. Lunar**	k. A.

Fortsetzung Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	Dykman 1985	Evans 2000
Fallzahl	161 61 % Kaukasier (98/161) 39 % Schwarze (63/161)	48
m, f (m/f)	f = 82 % (133/161) 56 % pm (69/123) m = 18 % (28/161)	m = 100 %
Alter (Jahre)	50 % \geq 50 (81/161) 50 % $<$ 50 (80/161) Min: 18	\bar{O} 62,7
Rekrutierung	nonpop: ambulante Patienten rheumatologischer Kliniken in Washington	nonpop
Med. Vorgeschichte	53 % RA (86/161) 33 % SLE (53/161) 14 % Andere (22/161)	65 % COPD od FA 13 % ED 22 % Andere
Kortison: Applikationsart	k.A	k. A.
Kortison: Einnahmehäufigkeit	Täglich oder alternierend 20 % der Patienten (32/161)	k. A.
Tägliche Dosis (mg/d)	\bar{O} 15,6 \pm 1,1	2-80 \bar{O} 14,9 (15,6) Median 10
Kumulative Dosis (g)	\bar{O} 16 \pm 1,3 Zus. Fx	3,7-127,8 \bar{O} 39,7 (35,9) Median 26,7
Einnahmedauer (Jahre)	\geq 6 Wochen \bar{O} ca. 4	\bar{O} 8 (0,3-50)
Art des Kortisons	Prednisolon	Prednisolon
Frakturprävalenz Frakturauswertung	18 % vFx (17/93) Report: Röntgenaufnahmen von 93 Patienten 2 J. alt oder aktuell	40 % ost vFx quant. Auswertung, SW = 0,8
BMD (g/cm ²)	k. A.	LWS 0,78 (0,14) LWS T-Score -1,70 (0,94) FN 0,65 (0,12) FN T-Score -2,42 (1,39) Hologic QDR1000 or 1000/W*

Fortsetzung Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	McEvoy 1998	Laan 1993
Fallzahl	125	26
m, f (m/f)	m = 100 %	f = 46 % m = 54 %
Alter (Jahre)	≥ 50 Ø 68	Ø 65,5
Rekrutierung	nonpop: computergesteuerte Suche in Krankenakten der letzten 2 Jahre eines medizinischen Zentrums	nonpop
Med. Vorgeschichte Krankheitsdauer (Jahre)	COPD k. A.	RA Ø 14,5
Kortison: Applikationsart	Oral	k. A.
Kortison: Einnahmehäufigkeit	Unterscheidung zw. kontinuierlich und alternierend	k. A.
Tägliche Dosis (mg/d)	≥ 5 od. ≥ 10 bei Bedarf	≥ 10 Ø 7,2
Kumulative Dosis (g)	Ø 19,5 ± 24,8	Ø 17,7
Einnahmedauer	≥ 2 W. Ø 163,4 ± 213,7 W	≥ 6 Mo Ø 5,3 J.
Art des Kortisons	Prednisolon	Prednisolon
Frakturprävalenz	63 % vFx	rR 1,65
Frakturauswertung	semiquantitative Auswertung und Gradeinteilung	quantitative. Auswertung, Bestimmung VDS SW=0,85
BMD (g/cm ²)	k. A.	k. A.

Fortsetzung Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	Lems 1995	Lespessailles 2000
Fallzahl	52	121
m, f (m/f)	f = 87 % (45/52) 42 pm m = 13 % (7/52)	f = 100 %
Alter (Jahre)	Ø 67	Ø 60,4 ± 14,3
Rekrutierung	nonpop ambulante Patienten der Universitätsklinik Utrecht	nonpop Rheumatologische Abteilung
Med. Vorgeschichte	RA	31,40 % RA 21,49 % PA od.GCA 12,4 % CTD 11,57 % Asthma 11,57 % EGE 11,57 % Andere
Kortison: Applikationsart	k. A.	k. A.
Kortison: Einnahmehäufigkeit	täglich	k. A.
Tägliche Dosis (mg/d)	Ø 6,5	k. A.
Kumulative Dosis (g)	Ø 10	≥ 1 Ø 16,45 ± 14,3 Zus.Fx.
Einnahmedauer (Monate)	≥ 1	≥ 6 Ø 67,86
Art des Kortisons	Prednisolon	Prednisolon
Frakturprävalenz	58 % vDef (30/52)	25,6 % vFx
Frakturauswertung	quantitative Auswertung: Methode nach Minne und Utrecht	qualitative Auswertung der Röntgenbilder
BMD (g/cm ²)	k. A.	LWS 0,863 ± 0,15 FN 0,650 ± 0,13 HologicQDR 4500 unit*

Fortsetzung Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	Luengo 1991	Naganathan 2000
Fallzahl	99	229
m, f (m/f)	f = 75 % (74/99) m = 25 % (25/99)	f = 69 % m = 31 %
Alter (Jahre)	Ø 55,9	20-80 Ø 61
Rekrutierung	nonpop	nonpop Rheumatologische Kliniken
Med. Vorgeschichte	Asthma	61 % RA 11 % PR 17 % andere RE 11 % nicht RE
Krankheitsdauer (Monate)	k. A.	Ø 96
Kortison: Applikationsart	oral	k. A.
Kortison: Einnahmehäufigkeit	täglich	täglich
Tägliche Dosis (mg/d)	Ø 11,9	≥ 5 Ø 7
Kumulative Dosis	k. A.	k. A.
Einnahmedauer	Ø 9,1 Jahre	≥ 6 Monate Ø 58 Monate
Art des Kortisons	Prednison	Prednisolon od. Äquivalent
Frakturprävalenz	34 % vFx	28 % vFx
Frakturauswertung	semiquantitative Auswertung	semiquantitative Auswertung nach Genant
BMD (g/cm ²)	0,995 Lunar**	k. A.

Fortsetzung Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	Peel 1995	Reid 2000
Fallzahl	76	96
m, f (m/f)	f = 100 % pm	m = 38 % f = 62,5 %
Alter (Jahre)	50-79 Ø 67	18-85 59±12
Rekrutierung	k. A.	nonpop
Med. Vorgeschichte	RA	41 % RA, 20 % Asthma 12 % PR 28 % Andere
Krankheitsdauer (Jahre)	Ø 3-45 J.	k. A.
Kortison: Applikationsart	k. A.	oral
Kortison: Einnahmehäufigkeit	Täglich	täglich
Tägliche Dosis (mg/d)	≥ 2,5 Ø 4,7	≥ 7,5
Kumulative Dosis (g)	Ø 28,8	k. A.
Einnahmedauer	≥ 6 Monate Ø 4,8 Jahre	≥ 6 Monate
Art des Kortisons	Prednisolon	Prednisolon od. äquivalent
Frakturprävalenz	27,6 % vDef	37 % vFx
Frakturauswertung	radiologische Auswertung und morphometrische Einteilung nach Algorhyth- mus von Eastell et al	Auswertung nach Melton et.al
BMD (g/cm ²)	LWS 0,782 (0,14) FN 0,569 (0,08) Hologic QDR 1000/W*	LSs 930 ± 170 LS T- score - 1,7 ± 1,5 Lunar** od. Hologic*

Fortsetzung Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	Sambrook 2001	Saville 1967
Fallzahl	40	92
m, f (m/f)	f = 87,5 % (35/40) m = 12,5 % (5/40)	f = 82,6 % (76/92) m = 17,4 % (16/92)
Alter (Jahre)	Ø 60,9 ± 20	k.A
Rekrutierung	Nonpop	nonpop
Med. Vorgeschichte	RA	RA
Kortison: Applikationsart	k. A.	k. A.
Kortison: Einnahmehäufigkeit	k. A.	k. A.
Tägliche Dosis (mg/d)	Ø 6,8	k. A.
Kumulative Dosis	k. A.	k. A.
Einnahmedauer (Jahre)	Ø 5,7	k. A.
Art des Kortisons	k. A.	Prednison
Frakturprävalenz	17,5 % vFx (7/40)	16,6 % vFx (f) (7/42)
Frakturauswertung	k.A	qualitative Auswertung
BMD (g/cm ²)	LWS -75 ± 0,20 FN -0,83 ± 0,16 Hologic 4500W*	k. A.

Fortsetzung Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	Selby 2000	Staa 2002 Metaanalyse
Fallzahl	82	244235 (GPRD) 2891 (weitere Studien)
m, f (m/f)	f = 77 %	k.A (GPRD) m = 71,5 % (weitere Studien)
Alter (Jahre)	Ø 65	k. A. (GPRD) Ø 55,2 (weitere Studien)
Rekrutierung	nonpop Radiologische Datenbanken von 6 Centern	nonpop: GPRD Nonpop: 66 weitere Studien
Med. Vorgeschichte	44 % RE 20 % PR 20 % Atemwegs- erkrankungen 16 % Andere	k. A. (GPRD) 67 % muskuloskeletale E 15,7 % COPD (weitere Studien)
Kortison: Applikationsart	k. A.	k. A. (GPRD) k. A. (weitere Studien)
Kortison: Einnahmehäufigkeit	k. A.	k. A. (GPRD) k. A. (weitere Studien)
Tägliche Dosis (mg/d)	≥ 5 Ø7,5	Ø 7,8 Zus Fx (GPRD) Ø 9,6 (weitere Studien)
Kumulative Dosis (g)	k. A.	Ø 13,9 Zus Fx (GPRD) Ø 17,8 (weitere Studien)
Einnahmedauer	≥ 6 Monate Ø 5 Jahre	k. A. (GPRD) Ø 5,4 Jahre
Art des Kortisons	k. A.	k. A. (GPRD) Prednisolon od. äquivalent (weitere Studien)
Frakturprävalenz Frakturauswertung	53 % vFx Report, keine vorher festgelegten Kriterien für Diagnose der Fx	RR vFx: 3,05 Report (GPRD) RR vFx: 2,86 (weitere Studien)
BMD (g/cm ²)	Hologic* 0,867 (0,135) Lunar** 0,900 (0158) s 878 (152) LWSs 862±19	k. A. (GPRD) k. A. (weitere Studien)

Fortsetzung Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	Tsuengo 2002	Verstraeten 1986
Fallzahl	86	28
m, f (m/f)	k. A.	f = 100 %
Alter (Jahre)	Ø 69,1 ± 7,5	Ø 59,2
Rekrutierung	k. A.	k. A.
Med. Vorgeschichte	Asthma	RA
Kortison: Applikationsart	oral	k. A.
Kortison: Einnahmehäufigkeit	k. A.	k. A.
Tägliche Dosis (mg/d)	Ø 7	Ø 8,9
Kumulative Dosis (g)	≥ 10 Ø 23,5 ± 4,8	k. A.
Einnahmedauer (Jahre)	≥ 4 Ø 10,1 ± 4,8	Ø 4,7
Art des Kortisons	Prednisolon	k. A.
Frakturprävalenz	56 (65,1) % vFx	21,42 % vFx (6/28)
Frakturauswertung	Semiquantitative Auswertung nach Genant	k.A
BMD (g/cm ²)	Total 271,1 ± 52,9	k. A.

Fortsetzung Tabelle 16: Literaturvergleich

Literaturangabe	Walsh 2001	Walsh 2002
Fallzahl	367	117
m, f (m/f)	f = 48 %	f = 48 %
Alter (Jahre)	≥ 50 Ø f 68,2 Ø m 69,6	≥ 50 Ø 69
Rekrutierung	nonpop: computergesteuerte Suche in Krankenakten Nottingham	nonpop
Med. Vorgeschichte	44 % Asthma, 30 % COPD 22 % Alveolitis	50 % Asthma 14 % COPD 32 % Asthma + COPD 5 % FA
Kortison: Applikationsart	Oral	oral
Kortison: Einnahmehäufigkeit	täglich od. alternierend	täglich od. alternierend
Tägliche Dosis (mg/d)	≥ 5	≥ 5
Kumulative Dosis (g)	Ø 16,3 Zus. Fx	Ø 21,4 Zus Fx
Einnahmedauer	≥ 6 Monate Ø 5,7 Jahre	≥ 6 Monate Ø f. 8,5 Jahre Ø m. 9 Jahre
Art des Kortisons	Prednisolon	Prednisolon od.äquivalent
Frakturprävalenz	4,1 % vFx	61 % vFx
Frakturauswertung	k.A	k.A
BMD (g/cm ²) mit SD	k.A	LWS 1,02 (0,18) LWS T -Score -1,2 (1,8) FN 0,81 (0,16) FN T- Score -1,8 (1,2) Lunar Expert**

DISKUSSION

Die PSIO-D-Studie in Berlin

Die „Prävalenz der steroid-induzierten Osteoporose in Deutschland“ (PSIO-D)-Studie ist die erste populationsbasierte Studie, die die Prävalenz der Glukokortikoideinnahme und der glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIO) in Deutschland untersuchte.

Die Zufallsstichprobe aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von 18 bis 55 Jahren in Berlin ergab eine Gesamtprävalenz von 0,5 % der oralen Glukokortikoideinnahme. In der Altersgruppe von 55 bis 80 Jahren betrug die Prävalenz 1,5 %. Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten überein, die Walsh et al. 1996 für Großbritannien beschrieb (Walsh 1996).

Zur Bestimmung der Prävalenz von osteoporotischen vertebrealen Frakturen bei Patienten mit systemischer Glukokortikoidtherapie wurden Patienten im Alter von 55-80 Jahren zu einer Klinikvisite eingeladen und untersucht. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten wurde populationsbasiert rekrutiert. Insgesamt wurden mehr weibliche als männliche Teilnehmer untersucht (Tabelle 1). Rheumatoide Arthritis stellte den häufigsten Grund für die Glukokortikoideinnahme dar, gefolgt von Asthma bronchiale (Abbildung 3).

Die durchgeführte Literaturrecherche zeigte, dass ein Vergleich der PSIO-D-Studie mit anderen Studien problematisch ist, da es kaum Studien mit einem ähnlichen Design gibt. Die Studien unterscheiden sich in den Populationen, der Art der Rekrutierung, der Altersverteilung, dem Geschlechterverhältnis, der Glukokortikoiddosis, der Einnahmedauer, der Applikationsart und der Bestimmung der Frakturprävalenzen (Tabelle 16).

Durch die Literaturrecherche ergaben sich weitere Fragen, die im Folgenden diskutiert werden, die jedoch nicht alle in dieser Arbeit untersucht werden konnten.

Es wird Bezug genommen auf die evidenzbasierten Konsensusleitlinien zur Behandlung der GIO des Dachverbandes Osteologie der deutschsprachigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften (DVO) von 2006. Die Leitlinien wurden aus Publikationen erstellt über erwachsene Patienten mit Rheumatoider Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen mit systemischer Glukokortikoidtherapie.

Erhöhte Prävalenz von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen bei GIO (im Vergleich zur Normalbevölkerung)

Glukokortikoidtherapie kann zu Osteoporose führen und erhöht das relative Risiko für eine osteoporotische vertebrale Fraktur. Dies zeigte der Anteil der vertebralen Deformationen, wie von der PSIO-D- Studie ermittelt, von 28,46 % (Tabelle 3). Er lag damit über der Prävalenz der Männer und Frauen der EVOS-Studie (12,1 % nach McCloskey) in Berlin/Steglitz (O'Neill 1996).

Vertebrale Deformationen insgesamt beinhalten solche unterschiedlicher Genese (siehe Patienten und Methoden, Radiologische Differentialdiagnose einer vertebralen Fraktur). Die Prävalenz von osteoporotischen vertebralen Frakturen war demgegenüber geringer (Tabelle 2). Im weiteren Teil dieser Arbeit wurden insbesondere die osteoporotischen vertebralen Frakturen untersucht.

Das Studiendesign der PSIO-D-Studie ermöglichte eine genaue Prävalenzbestimmung der vertebralen Frakturen in den einzelnen Gruppen: Die Anzahl der vertebralen Frakturen wurde untersucht in Abhängigkeit vom Geschlecht, von der Rekrutierungsart, dem Alter, der Grunderkrankung und der Glukokortikoideinnahme. Diese Subgruppenanalyse war nicht posthoc erfolgt, sondern von vornherein für die Bestimmung der Prävalenzrate bei populationsbasierten Frauen und Männern vorgesehen gewesen.

Die Analyse zeigte deutlich eine Abhängigkeit der Frakturprävalenz vom Geschlecht und der Rekrutierungsart. Insgesamt ergab sich eine höhere Anzahl von osteoporotischen vertebralen Frakturen bei klinischen, männlichen Patienten als bei populationsbasiert rekrutierten Studienteilnehmerinnen. Die höchste Frakturprävalenz fand sich bei den nicht-populationsbasiert rekrutierten Männern. Bei den klinischen Probandinnen lag die Frakturprävalenz noch über dem Durchschnitt. Vor allem bei den weiblichen Studienteilnehmern unterschied sich die Frakturprävalenz in Abhängigkeit von der Rekrutierungsart. Die Prävalenz der Frakturen war bei den populationsbasierten Probandinnen deutlich geringer als bei den klinischen Patientinnen (Tabelle 2).

Nicht nur die Prävalenz der Frakturen, sondern auch die kumulative Dosis unterschied sich je nach Population (Tabelle 12, Abbildung 7). Es konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden zwischen der osteoporotischen vertebralen Fraktur und der kumulativen Dosis (Tabellen 10/12, Abbildung 7). Die genauere Betrachtung der Frakturprävalenz bei den

verschiedenen Populationen spiegelte diesen Zusammenhang wider: Die männlichen und nicht-populationsbasiert rekrutierten Studienteilnehmer mit der höchsten kumulativen Dosis (Tabelle 12, Abbildung 7) wiesen auch die höchste Prävalenz an osteoporotischen vertebrealen Frakturen auf (Tabelle 2).

In der PSIO-D-Studie ergab sich insgesamt ein relatives Risiko von 2,35 für eine vertebrale Fraktur bei systemischer Glukokortikoidtherapie, vergleicht man die Gesamtfrakturprävalenz von 23,58 % mit den 12,1 % (nach McCloskey) der EVOS-Studie.

Aufgrund der verschiedenen Auswertungsmethoden ist ein Vergleich der Frakturprävalenz jedoch nur begrenzt möglich. Im Verhältnis zu der hier verwendeten quantitativen Methode nach Felsenberg wird die Frakturprävalenz nach Eastell höher eingeschätzt und nach McCloskey niedriger.

Hohe Dosen von Glukokortikoiden werden meist mit einem Anstieg des Frakturrisikos assoziiert (Chappard 1996, McConkey 1962, DVO 2006, Kanis 2004, Tsuengo 2002, Walsh 2001). Nahezu alle Studien ermitteln ein erhöhtes relatives Risiko für vertebrale Frakturen bei Glukokortikoidtherapie: 1,98 (Kanis 2004), 2,6 (Staa 2000 Ost Int, Staa 2000 J Bone), 2,83 (Staa 2000 Rheum), 2,48 (Evans 2000) 14,42 (de Vries 2007) und 4,1 (Walsh 2001) (Tabelle 16).

McEvoy stellte bei Patienten mit COPD einen starken Zusammenhang fest zwischen der Einnahme von Glukokortikoiden und der Anzahl von vertebrealen Frakturen (McEvoy 1998). Eine signifikant höhere Prävalenz von vertebrealen Frakturen wurde auch bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Glukokortikoidtherapie festgestellt gegenüber Patienten, die nicht mit Glukokortikoiden behandelt wurden (Laan 1993, Peel 1995, Kanis 2004).

Bei der Betrachtung der Frakturprävalenz bei den populationsbasiert rekrutierten Frauen konnte in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen Glukokortikoidtherapie und osteoporotischen vertebrealen Frakturen nicht mehr festgestellt werden: Ein Vergleich der Frakturprävalenz der populationsbasiert rekrutierten Frauen der PSIO-D- und der OPUS-Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,9221$) in der Prävalenz der Wirbelkörperfrakturen. 14,56 % der Frauen mit Glukokortikoidtherapie hatten eine vertebrale osteoporotische Fraktur. Bei den Frauen der OPUS-Studie waren mit 14,72 % beinahe ebenso viele betroffen. Auch ein Vergleich der Prävalenz der osteoporotischen vertebrealen Frakturen in den verschiedenen Altersgruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied. 10 von 462 (2,16 %) Frauen der OPUS-Studie in Berlin nahmen Glukokortikoide ein. Der Vergleich der beiden Frakturprävalenzen

ergab ein relatives Risiko von 1 für eine osteoporotische vertebrale Fraktur bei Glukokortikoidtherapie (Tabellen 5/6). Dieses Ergebnis – als richtig unterstellt – würde bedeuten, dass für Frauen mit systemischer Glukokortikoidtherapie trotz signifikant niedriger Knochendichte kein erhöhtes Risiko für eine vertebrale Fraktur besteht. Es widerspricht somit der allgemeinen Annahme, dass GIO das Risiko für vertebrale Frakturen erhöht, und insbesondere bei Frauen.

Im Folgenden werden mögliche Ursachen für dieses bemerkenswerte Ergebnis diskutiert: Die Frakturdaten der Frauen der OPUS- und PSIO-D-Studie sind gut vergleichbar. Die Patientinnen wurden bei beiden Studien in Berlin populationsbasiert rekrutiert. Die Auswertung erfolgte durch dieselben Untersucher. Auch was Altersverteilung, Körpergröße und Gewicht angeht, entsprechen sich die beiden Studien weitgehend (Tabelle 4).

Wie bereits diskutiert wurde bei der PSIO-D-Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen kumulativer Glukokortikoiddosis und der vertebralen Fraktur festgestellt. Es fällt auf, dass die populationsbasiert rekrutierten Studienteilnehmerinnen der PSIO-D-Studie die geringste kumulative Dosis hatten und zugleich auch die niedrigste Frakturprävalenz (Tabelle 12, Abbildung 7). Die niedrige kumulative Dosis könnte somit ein Grund sein, dass für die untersuchten Studienteilnehmerinnen kein erhöhtes Risiko für eine vertebrale Fraktur bestand.

In der PSIO-D-Studie wurde ein Zusammenhang festgestellt zwischen einem T-Score von $< 2,5$ und dem Auftreten einer osteoporotischen vertebralen Fraktur (Abbildung 4). In der PSIO-D-Studie waren signifikant mehr Frauen mit einem T-Score von $< 2,5$ vertreten als in der OPUS-Studie. Trotzdem ergab sich bei ihnen keine höhere Prävalenz für eine osteoporotische vertebrale Fraktur. Ein Grund für die niedrige Frakturprävalenz der Frauen mit Glukokortikoidtherapie könnte in einer frühzeitig erfolgten prophylaktischen Therapie zu finden sein.

In der PSIO-D-Studie wurde die Dauer der osteoprotektiven Therapie dokumentiert, sofern diese aufgrund der Glukokortikoidtherapie veranlasst wurde. Der Therapiebeginn wurde jedoch nicht dokumentiert. Bei der OPUS-Studie wurden weder Dauer noch Beginn der osteoprotektiven Therapie dokumentiert. Es lässt sich deshalb anhand der Daten nicht sagen, ob eine bessere prophylaktische Therapie der Patientinnen mit Glukokortikoidtherapie den Grund für die niedrige vertebrale Frakturprävalenz darstellt.

Ein Grund für die niedrige Frakturprävalenz der Frauen insgesamt gegenüber den männlichen Studienteilnehmern könnte eine bessere medizinische Versorgungslage sein. Das weibliche Geschlecht wird in den DVO-Leitlinien der GIO als moderater Risikofaktor für ein erhöhtes Frakturrisiko gesehen (DVO 2006), weshalb Frauen wahrscheinlich frühzeitiger diagnostisch

und therapeutisch betreut werden. Bei männlichen Patienten werden Screeninguntersuchungen sowie eine medikamentöse Prophylaxe weniger oft durchgeführt als empfohlen – trotz der zu Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden und Therapien (Cruse 2006). Es wurden sehr viel weniger Studien zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose des Mannes durchgeführt als zur Osteoporose der postmenopausalen Frauen (Fassbender 2006). In die aktualisierten DVO-Leitlinien zur Osteoporose wurden 2006 erstmalig die Diagnostik und Therapie des älteren Mannes (ab 60 Jahren) mit aufgenommen. In die Leitlinien zur GIO wird nicht gesondert auf die Basisdiagnostik der Osteoporose des Mannes eingegangen (DVO 2006).

Leider stand für die PSIO-D-Studie nur für die populationsbasiert rekrutierten Frauen eine entsprechende Referenzpopulation ohne Glukokortikoidtherapie zur Verfügung. Vallerta-Ast et al. stellte bei männlichen Patienten ohne Glukokortikoidtherapie (durchschnittliches Alter 69 Jahre) eine vertebrale Frakturprävalenz von 32 % fest (Vallerta-Ast 2007). Dieses Ergebnis entspricht genau der Frakturprävalenz der populationsbasiert rekrutierten Männer mit Glukokortikoidtherapie (Tabelle 2). Die Frage bleibt offen, ob bei einem Vergleich der Frakturprävalenz der männlichen Patienten der PSIO-D-Studie mit einer entsprechenden Referenzpopulation ohne Glukokortikoidtherapie auch kein erhöhtes Frakturrisiko bestanden hätte.

Bei der Betrachtung zweier älterer Studien zeigte sich kein Einfluss der Einnahme von Glukokortikoiden auf die Prävalenz der vertebralen Frakturen (McConkey 1962, Saville 1967). McConkey et al. vergleicht in der vorgenannten Studie Patienten mit rheumatischen Erkrankungen mit und ohne Glukokortikoidtherapie. Die Prävalenz der Osteoporose unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. Unter den Patienten mit Glukokortikoidtherapie fanden sich jedoch fünf mit einer vertebralen Fraktur. Bei den Studienteilnehmern ohne Glukokortikoidtherapie wurden keine vertebralen Frakturen festgestellt. Der Autor sieht als Grund für das Auftreten der vertebralen Frakturen ein größeres Ausmaß der osteoporotischen Veränderungen bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie an. Knochendichtemessungen sind nicht erfolgt (McConkey 1962) (Tabelle 16).

Saville et al. untersuchte ausschließlich Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit und ohne systemischer Glukokortikoidtherapie. Trotz eines Verlustes der Knochendichte zeigte sich – besonders bei den weiblichen Studienteilnehmern – keine erhöhte vertebrale Frakturprävalenz bei Glukokortikoidtherapie. Leider wurden dort keine Angaben gemacht zu der

durchschnittlichen täglichen oder kumulativen Dosis, so dass dieses Ergebnis schwer zu beurteilen ist.

Auswertungsmethoden bei Wirbelkörperfrakturen

Bei der Auswertung der Wirbelkörperfrakturen der PSIO-D-Studie wurde konsequent unterschieden zwischen vertebrealen Deformationen allgemein und osteoporotischen vertebrealen Deformationen. In anderen Publikationen wurde häufig keine differentialdiagnostische Einteilung vorgenommen. Dies muss bei einem Vergleich berücksichtigt werden, da mehr als ein Drittel der vertebrealen Deformationen nicht durch Osteoporose bedingt sind. Bei Studien ohne differentialdiagnostische Einteilung der vertebrealen Frakturen kann es deshalb zu einer Überschätzung der Frakturprävalenz kommen.

Die unterschiedliche Gewinnung der Frakturdaten macht einen Vergleich schwierig. Bei den meisten Studien wurden keine Röntgenbilder angefertigt. Die Daten wurden aus Berichten übernommen oder die Patienten wurden selbst befragt. Teilweise fehlt eine Beschreibung der Datengewinnung ganz (McConkey 1962, Sambrook 2001, Verstraeten 1986, Walsh 2001/2002). Auch Kanis' große Metaanalyse populationsbasierter Studien bezieht ihre Daten lediglich aus den Angaben von Patienten und zentralen Datenbanken (Kanis 2004). Bei dieser Metaanalyse und bei den meisten anderen Publikationen wurden keine Angaben zur Frakturprävalenz gemacht, sondern nur zum relativen Risiko, also der Inzidenz.

Vermutlich kommt es bei der Mehrheit von vertebrealen Frakturen zu keinen klinischen Symptomen (Evans 2000, Kleerekoper 1992). Angeli et al. beschreibt eine Prävalenz von asymptomatischen vertebrealen Frakturen von mehr als 37 % insgesamt. 14 % der Patienten hatten zwei oder mehr asymptomatische vertebrale Frakturen (Angeli 2006). Diese asymptomatischen vertebrealen Frakturen können zu fälschlicherweise niedrigen Frakturangaben führen, insofern sich eine Diskrepanz ergibt zwischen der durch Befragung ermittelten Prävalenz klinisch manifester vertebrealer Frakturen und radiologisch diagnostizierten vertebrealen Deformationen (Lems 1995).

Eine Auswertung durch Radiologen erfolgte allerdings nur bei wenigen Studien (Reid 2000, Naganathan 2000, Tsuengo 2002, Lespessailles 2000, Lems 1995, McEvoy 1998). Die

Gesamtprävalenz der Frakturen der PSIO-D-Studie von 23,58 % gleicht hier aber nur der Frakturprävalenz von Naganathan mit 28 % und Lespessailles mit 25,6 % (Tabelle 16).

Die Frage, ob die Frakturprävalenz bei Studien mit radiologischer Frakturauswertung niedriger ist als bei Studien ohne radiologische Auswertung, lässt sich auch anhand des Literaturreviews schwer beantworten, da das Studiendesign der einzelnen Publikationen zu unterschiedlich ist (Tabelle 16).

Orale Glukokortkoidtherapie

Bedeutung der kumulativen Dosis

Bei der PSIO-D-Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und der Prävalenz der osteoporotischen vertebrealen Fraktur festgestellt werden (Tabelle 9/10). Es zeigte sich deutlich eine Zunahme der Anzahl von Probanden mit einer vertebrealen Fraktur bei steigender kumulativer Dosis (Tabelle 11, Abbildung 6). Diese Zunahme des relativen Risikos für eine osteoporotische vertebrale Fraktur bei steigender kumulativer Dosis zeigt auch die Berechnung der Odds Ratios (Abbildung 5). Bei den populationsbasiert rekrutierten Frauen war die Frakturprävalenz in allen Bereichen der kumulativen Dosis geringer (Tabelle 11, Abbildung 6).

Die kumulative Dosis war, wie die Anzahl der Probanden mit einer vertebrealen Fraktur, sehr unterschiedlich bei den verschiedenen Populationen: Frauen insgesamt hatten weniger Glukokortikoide eingenommen als die Männer; außerdem ergab sich eine höhere kumulative Dosis bei den klinischen Patienten (Tabelle 12, Abbildung 7).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen PSIO-D-Studie stellte Walsh eine höhere kumulative Dosis bei den Frauen (20 g) als bei den Männern (15,3 g) fest (Walsh 2001). Der Grund für diese ungleiche Verteilung der kumulativen Dosis bei Walsh et. al lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht erkennen.

Bei einem Vergleich mit der Prävalenz der osteoporotischen vertebrealen Frakturen und der kumulativen Dosis bei den verschiedenen Subgruppen fällt eine Parallelität auf: Die nicht-

populationsbasiert rekrutierten Männer mit der höchsten Prävalenz osteoporotischer vertebraler Frakturen haben auch die höchste kumulative Dosis erhalten. Diese Koinzidenz zeigte sich auch bei einem Vergleich der anderen Populationen (Tabelle 2 und Tabelle 12, Abbildung 7).

Mit einem Median der kumulativen Dosis von 16,45 g ist die PSIO-D-Studie nur mit wenigen Studien vergleichbar (Dykman 1985, Walsh 2001). Bei den meisten anderen betrachteten Studien war die kumulative Dosis höher mit 19,5 g (McEvoy 1998), 17,7 g (Laan 1993), 28,8 g (Peel 1995), 21,4 g (Walsh 2002) oder auch niedriger mit 10 g (Lems 1995), 13,9 g (van Staa 2002). Ein Vergleich ist jedoch auch deshalb schwierig, weil bei zahlreichen Publikationen keine Angaben zur Menge der kumulativen Dosis gemacht wurden (Adachi 2001, McConkey 1962, Luengo 1991, Naganathan 2000, Reid 2000, Sambrook 2001, Saville 1967, Selby 2000, Verstraeten 1986) (Tabelle 16). In der Literatur wird teilweise nur ganz allgemein von einer Dosisabhängigkeit der Frakturprävalenz gesprochen (Clowes 2001, Eastell 1998, McEvoy 1998), ohne zwischen täglicher und kumulativer Dosis zu differenzieren. Wenn keine Angaben diesbezüglich zur Verfügung standen, wurde die kumulative Dosis mitunter annäherungsweise aus der täglichen Dosis und der Einnahmedauer errechnet (van Staa 2002).

Einige wenige Studien stellten zwar auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und der Frakturprävalenz fest (Dykman 1985, Walsh 2001, Walsh 2002), der hingegen in anderen Studien nicht gefunden werden konnte (Angeli 2006, McConkey 1962, Evans 2000, Lems 1995). Bei der Untersuchung einer großen britischen Datenbank (General Practice Research Database, GPRD) stellte van Staa et al. einen schwach ausgeprägten Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und der Frakturprävalenz fest. Bei den anderen untersuchten Studien konnte er überhaupt keinen Einfluss der Dosis auf die Prävalenz der Frakturen nachweisen (van Staa 2002).

Bedeutung der täglichen Dosis

In der PSIO-D-Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der täglichen Glukokortikoiddosis und der Prävalenz der vertebralen Frakturen festgestellt werden. Der Mittelwert der täglichen Dosis betrug insgesamt 7,06 mg, mit einem Median von 5 mg. Die tägliche Dosis unterscheidet sich kaum bei den verschiedenen Populationen (Tabelle 1). Die tägliche Mindestdosis bei der PSIO-D-Studie betrug 2,5 mg Prednisolon äquivalent. Insgesamt nahmen 65 % der Patienten Prednisolon, 15 % Decortin und 20 % andere Präparate ein.

In den meisten Publikationen werden Angaben zu der täglichen Dosis gemacht. Die tägliche Mindestdosis und die durchschnittliche Dosis unterscheiden sich jedoch bei den einzelnen Studien sehr, so dass auch hier ein Vergleich schwierig ist. Die durchschnittliche tägliche Dosis der PSIO-D-Studie (7,06 mg) ist nur mit der weniger anderer Studien vergleichbar: 7,2 mg (Laan 1993), 7 mg (Naganathan 2000), 7,5 mg (Selby 2000) und 7,8 mg (van Staa 2002, GRPD). Viele der Studien gaben eine höhere tägliche Dosis an mit 10,1 mg (Tsuengo 2002), 10,5 mg (McConkey 1962), 15,6 mg (Dykman 1985), 14,9 mg (Evans 2000), 11,9 mg (Luengo 1991) und 8,9 mg (Verstraeten 1986). Eine geringere tägliche Dosis findet sich nur bei wenigen: 6,5 mg (Lems 1995), 4,7 mg (Peel 1995) und 6,8 mg (Sambrook 2001) (Tabelle 16).

Die durchschnittliche tägliche Dosis der PSIO-D-Studie gleicht der täglichen Dosis der GPRD. Bei der Auswertung der GPRD stellte van Staa et al. hingegen einen starken Zusammenhang zwischen der täglichen Dosis und der Frakturprävalenz fest. Wie bereits beschrieben, stellte er auch zwischen der kumulativen Dosis und der vertebrealen Fraktur einen – wenngleich schwach signifikanten – Zusammenhang fest. Eine lange Einnahmedauer könnte hierbei einer der Gründe für die Signifikanz der täglichen Dosis bei seinen Ergebnissen sein. Leider werden in seiner Metaanalyse keine Angaben zu der Einnahmedauer gemacht. Die durchschnittliche kumulative Dosis ist jedoch mit 13,9 g geringer als bei der PSIO-D-Studie (van Staa 2002).

Auch de Vries et al. beschreibt bei Patienten der GPRD, die eine kontinuierliche Glukokortikoidtherapie erhalten haben, einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Höhe der täglichen Dosis und dem Frakturrisiko (de Vries 2007).

Wie bei der PSIO-D-Studie stellte auch Mc. Conkey et al. keinen Einfluss der täglichen Dosis auf die Frakturprävalenz fest (z.B. McConkey 1962).

Die Diskussion, ob es eine Schwellendosis gibt für den Einfluss der Glukokortikoide auf den Knochen wird sehr kontrovers geführt. Studien, die Patienten mit einer Dosis von $\leq 7,5$ mg untersucht haben, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Bei einer täglichen Dosis von $> 7,5$ mg wird ein relatives Risiko für vertebrale Frakturen von 5,2 beschrieben wohingegen bei einer Dosis von 5 bis 7,5 mg das relative Risiko geringer ist (2,6) (Eastell 1998, van Staa 2002). Van Staa schließt aus seiner Metaanalyse, dass orale Glukokortikoidtherapie von mehr als 5 mg täglich zu einer Reduktion der BMD und zu einem rapiden Anstieg des Frakturrisikos während der Behandlungsdauer führt (van Staa 2000).

In den DVO-Leitlinien zu GIO wird jedoch betont, dass eine über drei Monate laufende Glukokortikoidtherapie selbst bei einer Dosis von unter 2,5 mg Prednisolon äquivalent mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko einhergeht (DVO 2006). Aber es ist schwer möglich zu differenzieren, ob dieser Effekt durch die Glukokortikoideinnahme bedingt ist oder durch die Aktivität der Krankheit selbst (Lems 1995). In den Leitlinien wird ein Knochenverlust bei den untersuchten Grundkrankheiten, wie der Rheumatoiden Arthritis, den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und den chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen beschrieben (DVO 2006).

Da in der PSIO-D-Studie kein Zusammenhang zwischen der täglichen Dosis und der vertebrale Fraktur festgestellt wurde, konnte auch keine Schwellendosis bestimmt werden.

Die Mindestdosis bei der PSIO-D-Studie ist mit 2,5 mg niedriger als bei den meisten anderen untersuchten Publikationen (Adachi 2001, McEvoy 1998, Laan 1993, Naganathan 2000, Reid 2000, Selby 2000, Tsuengo 2002, Walsh 2001, Walsh 2002) (Tabelle 16). Die geringe Mindestdosis der PSIO-D-Studie könnte ein Grund für die vergleichsweise niedrige Frakturprävalenz sein. Andererseits war die tägliche Dosis jedoch nur bei einem Viertel der Probanden geringer als 7,5 mg.

Bedeutung der Therapiedauer

Die PSIO-D-Studie konnte keinen Einfluss der Dauer der Einnahme von Glukokortikoiden – unabhängig von anderen Faktoren – auf die vertebrale Fraktur feststellen. Die Einnahmedauer bei der PSIO-D-Studie ist mit einem Median von 6 Jahren länger als bei den meisten anderen Studien (Tabelle 16).

Einige der zum Vergleich herangezogenen Studien konnten gleichfalls keinen Einfluss der Einnahmedauer auf die Prävalenz der vertebrale Fraktur feststellen (Angeli 2006, McConkey 1962). Andere Studien wiederum fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Therapiedauer und der Anzahl der vertebrale Frakturen (Naganathan 2000, Saville 1967, Walsh 2001). Den Studienbeschreibungen dieser Publikationen ließen sich Gründe hierfür jedoch nicht entnehmen.

Eine große Metaanalyse der GRPD kam zu dem Ergebnis, dass in den ersten drei bis sechs Monaten einer Glukokortikoidtherapie der Knochendichteverlust besonders ausgeprägt ist. Bereits bei einer Therapiedauer von 3 Monaten besteht dementsprechend ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko. Nach Beenden der Therapie findet kein Knochendichteverlust mehr statt. Bereits ein Jahr nach Abschluss der Glukokortikoidtherapie hat sich das Frakturrisiko beinahe normalisiert (DVO 2006, van Staa 2000, van Staa 2002).

Intermittierende Therapie

Über die Auswirkungen einer intermittierenden Steroid-Pulstherapie auf die Knochendichte liegen bisher keine eindeutigen Daten vor. In den DVO-Leitlinien wird ein erhöhtes Frakturrisiko (unter häufigen Zyklen) höherer Glukokortikoiddosen angenommen (DVO 2006).

Frediani et al. untersuchte in seiner Studie 62 Frauen mit aktiver Rheumatoider Arthritis. Die Hälfte dieser Frauen erhielt für ein Jahr eine hochdosierte intravenöse Steroid-Pulstherapie, die anderen wurden mit einer kontinuierlichen oralen Glukokortikoidtherapie behandelt. Es zeigte sich, dass die Steroid-Pulstherapie zu einem geringeren Verlust der Knochendichte führte als die kontinuierliche orale Therapie ohne dabei weniger effektiv die Aktivität der Grundkrankheit günstig zu beeinflussen (Frediani 2004).

De Vries et al. zeigte bei einer Auswertung der GPRD, dass eine intermittierende Gabe oraler, hochdosierter Glukokortikoidtherapie (tägliche Dosis ≥ 15 mg und kumulative Dosis ≤ 1 g Prednisonäquivalent) nur zu einem geringen Anstieg des Risikos für eine osteoporotische Fraktur führt. Hingegen führt eine kontinuierliche hochdosierte Glukokortikoidtherapie von mehr als 1g (tägliche Dosis ≥ 15 mg und kumulativen Dosis > 1 g) zu einem erheblichen Anstieg des Frakturrisikos (de Vries 2007).

Da in der PSIO-D-Studie nur Patienten mit kontinuierlicher Glukokortikoideinnahme von mindestens drei Monaten vertreten waren, konnte die oben vorgenommene Differenzierung hier leider nicht auf ihre Aussagekraft hin untersucht werden.

Bedeutung der Präventionstherapie

Walsh et al. beschrieb, dass nur 14 % der Patienten mit Glukokortikoidtherapie in Großbritannien eine Präventionstherapie erhalten haben (Walsh 1996). Neuere Studien

beschreiben diesbezüglich eine geringfügig bessere Versorgungslage von wahrscheinlich 25-30 % (Bestehorn 2002, Pfeifer 2001).

In der PSIO-D-Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Bisphosphonaten und der Anzahl von vertebralem Frakturen festgestellt werden (Tabellen 9/10). Dieser Zusammenhang erklärt sich sicherlich dadurch, dass Patienten mit einer bereits manifesten Osteoporose mit Bisphosphonaten behandelt werden. Kanis et al. zeigte auf, dass bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie nur Risedronat (Bisphosphonat) und Calcidiol (Vitamin D) einen Einfluss auf das Risiko für eine vertebrale Fraktur haben (Kanis 2007). Klinische Studien zeigten, dass eine orale Therapie mit Bisphosphonaten effektiv die Knochendichte erhöhen und das Frakturrisiko reduzieren (Silverman 2007).

Bisphosphonate sind in Deutschland nicht zur Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Männern oder prämenopausalen Frauen zugelassen. Für postmenopausale Frauen sind sie das Mittel der ersten Wahl aufgrund ihrer nachgewiesenen frakturreduzierenden Wirkung (DVO 2006).

Angesichts der hohen vertebralem Frakturprävalanz in der PSIO-D-Studie bei den männlichen Patienten sollte vor allem für diese Patientengruppe die medikamentöse Präventionstherapie verbessert werden.

Bedeutung der Rekrutierungsart

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der PSIO-D-Studie scheint die Rekrutierungsart zunächst einen Einfluss auf die gewonnenen Daten zur Prävalenz der Probanden mit einer vertebralem Fraktur zu haben. Die statistische Analyse ergab jedoch, dass die Art der Rekrutierung zwar anscheinend keinen Einfluss auf das Auftreten einer vertebralem Fraktur hat. Laut Studie besteht aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und der Rekrutierungsart. Wie bereits diskutiert, wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und der vertebralem Fraktur festgestellt.

Die Rekrutierungsart sollte bei einem Vergleich mit anderen Studien immer berücksichtigt werden. Diese ist insofern entscheidend für die Aussagekraft der Studien, als nur bei populationsbasierten Studien allgemeingültige Aussagen über die Gesamtbevölkerung gemacht werden können. Bei der PSIO-D-Studie wurde versucht, mittels Stichprobe-Verfahren einen

repräsentativen Querschnitt all jener, die Glukokortikoide einnehmen, zu erreichen. Die durchschnittliche Kortisoneinnahmemenge ist bei der PSIO-D-Studie – im Gegensatz zu anderen Studien, die ihre Probanden selektiv aus Spezialkliniken rekrutiert haben – vergleichsweise gering.

Beinahe alle anderen Studien haben ihre Teilnehmer aus Kliniken und Praxen nicht populationsbasiert rekrutiert (Tabelle 16). So verwendete auch van Staa et al. für seine Metaanalyse 66 Studien mit Knochendichtemessungen von nicht populationsbasiert rekrutierten Patienten mit Glukokortikoideinnahme (van Staa 2002). Studien von van Staa und de Vries greifen auf ein und dieselbe Datenbank zurück, die „General Practice Research Database“ (GPRD) aus England (van Staa 2000 J Bone Min Res, van Staa 2000 Rheumatology, van Staa 2000 Pharmacoepidemiology, van Staa 2002, de Vries 2007).

Bei einigen Studien wurden die Patienten ausschließlich aus Spezialkliniken rekrutiert. So sind z.B. teilweise nur Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (Laan 1993, Naganathan 2000, Oscar 1981, Thomas 1985, Verstraeten 1986, Lems 1995, Peel 1995) oder Patienten mit Lungenerkrankungen (McEvoy 1998, Walsh 2001 Am J, Walsh 2001 Thorax, Tsuengo 2002) vertreten.

Bei der PSIO-D-Studie wurden aufgrund einer vorher vorgenommenen Fallzahlschätzung 246 Probanden für die Klinikvisite rekrutiert. Im Vergleich zu anderen Studien ist die Fallzahl relativ hoch (Tabelle 16).

Eine Betrachtung der Fallzahl anderer Publikationen zeigt, dass 66,7 % dieser Studien weniger als 50 Teilnehmer untersucht haben. Nur bei vier der Studien nahmen 100 (oder mehr) Patienten teil (van Staa 2002). Ein Grund für die geringe Fallzahl vieler Studien ist vermutlich die schwierige Rekrutierung von Patienten, die täglich Glukokortikoide einnehmen.

Bedeutung der Responsebias

Selbst bei Zufallsauswahl und hoher Partizipationsrate (> 80 %) kann es durch die unterschiedlich hohe Beteiligung von Kranken bzw. Angehörigen verschiedener Risikogruppen zu einer Verzerrung der Studienergebnisse kommen. Dieser Responsebias könnte in der PSIO-D-Studie zu einer Über- oder Unterschätzung der Häufigkeit der Prävalenz der vertebrealen Frakturen bei GIO und zu einer Verzerrung bei der Assoziation mit Risikofaktoren geführt

haben. Für eine vollumfängliche Interpretation der Studienergebnisse ist daher eine Untersuchung der Richtung und des Ausmaßes des Selektionsprozesses wichtig. Dies kann durch einen Vergleich der Charakteristika von Responder und Non-Responder geschehen.

Bei der PSIO-D-Studie wurde versucht, durch ein zweites Anschreiben Informationen über die Non-Responder zu erhalten. Der Vergleich der Charakteristika der Probanden des ersten und des zweiten Anschreibens zeigte Unterschiede in der Reponserate. Es zeigte sich, dass der Anteil der Probanden mit Glukokortikoideinnahme beim ersten Anschreiben signifikant höher war als bei dem zweiten Anschreiben. Man kann deshalb annehmen, dass insbesondere Menschen mit einer hohen Krankheitsaktivität rekrutiert wurden. Es lässt sich aber nicht beurteilen, ob bei den Studienteilnehmern mit Glukokortikoidtherapie eher die gesünderen oder die schwerer erkrankten Menschen rekrutiert wurden. Auf eine Analyse der Prävalenz der Probanden mit Frakturen wurde bezüglich des ersten und zweiten Anschreibens auf Grund der geringen Fallzahl verzichtet. Des Weiteren zeigte sich insgesamt eine größere Anzahl von Respondern bei älteren Menschen.

Risikofaktoren für eine vertebrale Fraktur

Bedeutung des Lebensalters

In der PSIO-D-Studie konnte kein Beleg dafür gefunden werden, dass ein hohes Lebensalter per se einen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz von osteoporotischen vertebralen Frakturen bei der GIO hat. Bei Betrachtung der verschiedenen Altersgruppen zeigte sich eine Tendenz zu einer steigenden Frakturprävalenz mit höherem Lebensalter: Die geringste Frakturprävalenz ergab sich bei den Probanden zwischen 55 und 60 Jahren. Die höchste Anzahl an osteoporotischen vertebralen Frakturen fand sich in der Altersgruppe zwischen 70 und 75 Jahren. Bemerkenswerterweise kam es zu einem Absinken der Frakturprävalenz in der Altersgruppe zwischen 75 und 80 Jahren. Durch die Bildung von Subgruppen wurde die Fallanzahl mitunter sehr gering und das Konfidenzintervall sehr breit (Tabelle 7).

Das durchschnittliche Alter der populationsbasierten Studienteilnehmer der PSIO-D-Studie betrug 68 (6) Jahre (Tabelle 1). Dieses Durchschnittsalter ähnelt der Altersverteilung der anderen betrachteten Studien (Tabelle 16). Bei den meisten anderen Studien beträgt das Mindestalter 50

Jahre, bis auf zwei Studien (Dykman 1985, Reid 2000), die bereits Patienten ab 18 Jahren untersuchten. Leider macht van Staa bei seiner großen Metaanalyse keine Angaben zu dem Durchschnittsalter der Patienten der GPRD. Bei den anderen von ihm verglichenen Studien beträgt das durchschnittliche Alter 55,2 Jahre (van Staa 2002).

In anderen Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Anzahl der vertebraalen Frakturen festgestellt werden (McConkey 1962). Ein Alter von 70 Jahren oder darüber sieht Naganathan als einen der stärksten Risikofaktoren für vertebraale Deformationen (Naganathan 2000). Auch in den DVO-Leitlinien wird ein Alter von mehr als 70 Jahren als Hochrisikofaktor für die Entstehung einer Fraktur gesehen (DVO 2006).

Saville findet nur bei Patienten über 50 Jahren einen Zusammenhang zwischen vertebraalen Frakturen und der Glukokortikoidtherapie und vermutet deshalb, dass Glukokortikoide einen protektiven Effekt auf den kortikalen Knochen jüngerer Frauen haben (Saville 1967).

Peel et al. stellte dagegen das größte Risiko für vertebraale Frakturen bei jungen Frauen mit Rheumatoider Arthritis fest. Die Anzahl der Patientinnen unter 60 Jahren war jedoch auch in dieser Studie sehr gering, was sich in einem großen Konfidenzintervall reflektiert (Peel 1995).

Bedeutung des Geschlechts

Bei der PSIO-D-Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und vertebraalen Frakturen festgestellt (Tabellen 9/10). Es zeigte sich eine deutlich höhere Frakturprävalenz bei den männlichen Studienteilnehmern (Tabelle 1). Seit der EVOS-Studie wird der vertebraalen Osteoporose bei Männern mehr Aufmerksamkeit geschenkt, da sich eine höhere Prävalenz für vertebraale Deformationen bei jüngeren Männern als für die Frauen gezeigt hatte (O'Neill 1996).

Insgesamt wurden in der PSIO-D-Studie mehr Frauen als Männer untersucht (Tabelle 1). Die meisten anderen hier ausgewerteten Studien untersuchten ebenfalls mehr Frauen als Männer oder ausschließlich Frauen (Lespessailles 2000, Peel 1995, Verstraeten 1986) (Tabelle 16).

Die Bedeutung des Geschlechts als Risikofaktor wird in der Literatur sehr widersprüchlich diskutiert. Einerseits wurde bei Frauen eine geringere Knochendichte als bei Männern

festgestellt (Trotter 1955-1957). Andererseits konnten einige Studien keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Anzahl der Frakturen feststellen (z.B. Dykman 1985).

Der Anteil an Männern und Frauen sollte aber bei einem Vergleich mit anderen Studien immer berücksichtigt werden. Studien, die ausschließlich Männer untersuchten, stellten hohe Raten an vertebralem Frakturen fest: 40 % (Evans 2000) und 63 % (McEvoy 1998). Bei der hohen vertebralem Frakturprävalenz bei Evans et al. muss jedoch berücksichtigt werden, dass in dieser Studie nur Männer mit klinischen Symptomen untersucht wurden.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der PSIO-D-Studie sehen die DVO-Leitlinien zur GIO das weibliche Geschlecht als einen moderaten Risikofaktor für die Frakturereignisse (DVO 2006). Vielleicht sollten aufgrund der Ergebnisse der PSIO-D-Studie, Berlin, vermehrt auch männliche Patienten hinsichtlich vertebralem Frakturen untersucht werden. Evans empfiehlt frühzeitig einsetzende radiologische Diagnostik bei Männern über 50 Jahre mit Rückenschmerzen (Evans 2000).

Bedeutung von Körpergröße, Gewicht und Body mass-Index (BMI)

In der PSIO-D-Studie konnte bei der Betrachtung einzelner Variablen ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden zwischen dem BMI und der vertebralem Fraktur (Tabelle 9). Unter Berücksichtigung anderer Variablen ist der Zusammenhang jedoch nicht mehr signifikant. Ein niedriger BMI ≤ 20 bedeutet ein Odds Ratio für eine vertebralem Fraktur von 1,14 (Abbildung 4). Der durchschnittliche BMI bei der PSIO-D-Studie betrug insgesamt 27,18 kg/m². Der BMI war in allen Subgruppen vergleichbar (Tabelle 1).

Ein BMI von weniger als 20 wird in den DVO-Leitlinien neben einer starken Gewichtsabnahme zu den Hochrisikofaktoren bei der Abschätzung des individuellen Frakturrisikos gezählt (DVO 2006).

In anderen Studien konnte hingegen kein Einfluss des Gewichtes, des BMI und der Körpergröße auf die Frakturprävalenz festgestellt werden (Naganathan 2000). Manche Publikationen zeigten jedoch eine Abhängigkeit von geringem Körpergewicht und niedriger Knochendichte (Evans 2000).

Leider gibt es nur wenige Studien, die genaue Angaben zu diesen Variablen dokumentiert haben. So ist auch hier ein Vergleich schwierig.

Bedeutung der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs

Bei der PSIO-D-Studie konnte ein Einfluss der Einnahme von Glukokortikoiden auf die Knochendichte (Bone Mineral Density - BMD) der Lendenwirbelsäule festgestellt werden. Zwar bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den BMD-Werten der Wirbelsäule der PSIO-D- und der OPUS-Studie in Berlin: die Knochendichtewerte des proximalen Femurs unterschieden sich jedoch nicht (Tabelle 4). Dies bestätigt die bereits beschriebene Beobachtung, dass sich die GIO vorwiegend in Regionen des Skeletts mit einem hohen Anteil an trabekulären Knochen, wie der Wirbelsäule, manifestiert (Laan 1993, Kanis 2004, de Gregorio 2006).

Andere Studien stellten ebenfalls eine niedrigere Knochendichte bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie fest (Lespessailles 2000, Naganathan 2000, Staa 2002, Reid 1990, Tsuengo 2002). Wie bei der PSIO-D-Studie konnte bei einigen Publikationen nur bei der BMD der Lendenwirbelsäule ein signifikanter Zusammenhang mit der GIO festgestellt werden (Angeli 2006, Lespessailles 2000, Naganathan 2000).

Einige Studien konnten jedoch keinen Einfluss der Einnahme von Glukokortikoiden auf die Knochendichte konstatieren (Evans 2000, Sambrook 2001, Selby 2000).

Entgegen den Ergebnisse der PSIO-D-Studie schließt Peel et al. aus einer Untersuchung von Patientinnen mit Rheumatoider Arthritis, dass die BMD der Lendenwirbelsäule nicht benutzt werden kann, um bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie das Risiko für vertebrale Frakturen zu bestimmen (Peel 1995).

Bei der PSIO-D-Studie konnte nicht festgestellt werden, dass bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie Frakturen bei einer höheren Knochendichte auftreten als in der Normalbevölkerung. Unter den Frauen der PSIO-D-Studie befanden sich deutlich mehr mit einem T-Score von $< -2,5$ als unter den Frauen der OPUS-Studie (hier: ohne Glukokortikoidtherapie) (Tabelle 4). Trotz geringerer Knochendichte unterschied sich die Frakturprävalenz jedoch kaum (Tabellen 5/6).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der vertebrealen Fraktur und der Knochendichte der gesamten Wirbelsäule und der des proximalen Femurs festgestellt werden. (Tabelle 9/10). Ein T-Score von $< 2,5$ in der DXA-Untersuchung bedeutet ein Odds Ratio für eine vertebrale Fraktur von 2,3 (Abbildung 4).

Allgemein zeigte die Betrachtung der Knochendichtewerte bei den verschiedenen Populationen höhere Werte bei den männlichen Studienteilnehmern. Insgesamt waren die in der Lendenwirbelsäule gemessenen Werte höher als die Werte des Femurs (Tabelle 15).

In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen vertebralem Frakturen und der BMD sehr widersprüchlich diskutiert. Die Frage, ob vertebrale Frakturen bei der GIO bei einer höheren Knochendichte auftreten als bei den üblicherweise zu erwartenden Werten, scheint noch nicht geklärt (Evans 2000).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der PSIO-D-Studie kamen einige neuere Studien zu dem Ergebnis, dass bei der GIO bei einer noch hohen Knochendichte Frakturen auftreten – im Unterschied zu anderen Formen der Osteoporose (Naganathan 2000). Luengo konnte eine signifikant höhere Knochendichte bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie und vertebralem Frakturen feststellen und schloss daraus, dass vertebrale Frakturen bei GIO schon bei einer normalen Knochendichte entstehen können (Luengo 1991). Van Staa et al. schloss aus den Daten der GPRD, dass bei gleichem BMD-Wert bei der GIO das Frakturrisiko höher ist als bei der postmenopausalen Osteoporose (van Staa 2002). Aufgrund des erhöhten Frakturrisikos bei Glukokortikoidtherapie wird bereits bei einem T-Score von $< -1,5$ eine medikamentöse Intervention empfohlen (Kanis 2004, Devogelaer 2006). Diese Empfehlung entspricht der DVO-Leitlinie zur GIO (DVO 2006).

Andere diesbezügliche Forschungsergebnisse ließen jedoch darauf schließen, dass es keinen Unterschied zu geben scheint in der Beziehung zwischen der BMD und vertebralem Frakturen bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie und denen, die diese Medikation nicht bekommen. Sie kamen nicht zu der Auffassung, dass Glukokortikoide das Frakturrisiko durch einen von der BMD unabhängigen Mechanismus beeinflussen. Es bestehe keine Notwendigkeit, bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie andere Kriterien (als die BMD) für die Diagnose von Osteoporose zu heranzuziehen (Evans 2000, Selby 2000).

In der Gesamtschau zeigt sich, dass Studien über die Auswirkung der jeweiligen Glukokortikoiddosis auf den Verlust der BMD zu inkonsistenten Ergebnissen gekommen sind (van Staa 2002). Ursache hierfür könnte unter anderem die unterschiedliche Einnahmedauer von Glukokortikoiden bei den verschiedenen Studien sein. Zudem sind in den ersten sechs Monaten der Glukokortikoidtherapie Verluste der Knochendichte in der Zwei-Spektren Röntgenabsorptiometrie (DXA) nicht erkennbar. Es wird deshalb die Auffassung vertreten, dass

nicht die verminderte Knochendichte die Ursache für das Auftreten von Frakturen sei, sondern eine abnorme Knochenstruktur. Die DXA kann nicht differenzieren zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen. Die Quantitative Computertomographie (QCT) ist deshalb aller Wahrscheinlichkeit nach besser als die DXA dazu geeignet den trabekulären Knochenverlust bei der GIO darzustellen (Naganathan 2000).

Bedeutung der Grundkrankheit

Bei der PSIO-D-Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden zwischen der Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und der osteoporotischen vertebrale Fraktur (Tabelle 9/10). Für Studienteilnehmer mit COPD ergab sich ein Odds Ratio für eine vertebrale Fraktur von 2,73 (Abbildung 4). Bei den anderen Grunderkrankungen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Bei Patienten mit Asthma zeigte sich die höchste Anzahl an osteoporotischen vertebrale Frakturen, gefolgt von Patienten mit Polymyalgia Rheumatica und solchen mit Chronischer Polyarthritits (Tabelle 8).

Dieses Ergebnis entspricht der Studie von McEvoy et al., der für ältere Männer mit COPD mit kontinuierlicher Glukokortikoidtherapie ein erhöhtes relatives Risiko für eine vertebrale Fraktur von 2,36 beschreibt (McEvoy 1998). Unabhängig davon, ob Patienten mit COPD eine Glukokortikoidtherapie erhalten oder nicht, bestünde ein erhöhtes Risiko für eine Wirbelkörperfraktur, da die Grundkrankheit selbst zu einem erheblichen Knochendichteverlust beizutragen scheint (Bolton 2004, McEvoy 1998, Smith 1999).

An der PSIO-D-Studie, Berlin, nahmen vor allem Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Asthma, Polymyalgia Rheumatica und anderen Erkrankungen teil (Abbildung 3). Auch bei Walsh et al. stellt die Rheumatoide Arthritis (23 %) die häufigste Ursache für die Glukokortikoideinnahme dar, gefolgt von der Polymyalgia Rheumatica (22 %) und dem Asthma bronchiale bzw. weiteren Chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (19 %).

Es ist schwer zu beurteilen, ob die Grundkrankheit selbst einen Einfluss auf die Knochendichte hat oder nicht. Bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis kann die Einnahme von Glukokortikoiden den Knochenverlust durch eine Verminderung der Krankheitsaktivität und eine Verbesserung der Mobilität der Patienten reduzieren (Naganathan 2000). Es ist eine signifikante BMD-Minderung für die Rheumatoide Arthritis nachgewiesen (Haugeberg 2000).

Allein durch die aktive Rheumatoide Arthritis kann sich das Risiko insbesondere für vertebrale Frakturen verdoppeln (Spector 1993, Peel 1995). Auch Kanis et al. beschreibt in seiner Metaanalyse ein signifikant erhöhtes Risiko für vertebrale Frakturen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (Kanis 2004).

Als bedeutender unabhängiger Risikofaktor wird auch die Dauer der rheumatischen Erkrankung gesehen (McConkey 1962).

Da das erhöhte Frakturrisiko teilweise auch durch die entzündlichen Prozesse der Grundkrankheit selbst bedingt ist, empfehlen die DVO-Leitlinien eine ausreichende Überwachung der Krankheitsaktivität bei geringstmöglicher Glukokortikoiddosis. Dies gilt neben der COPD und der Rheumatoiden Arthritis auch für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, da auch hier ein erhöhtes Frakturrisiko durch die Krankheitsaktivität beschrieben wird (DVO 2006).

Die Untersuchung lediglich von Hochrisikogruppen bei einer Vielzahl der Studien könnte ein Grund sein für die dort ermittelte höhere Frakturprävalenz. Zum Beispiel wurde bei Männern mit COPD eine weit höhere Prävalenz von vertebrale Frakturen festgestellt unabhängig davon, ob sie Glukokortikoiden exponiert waren oder nicht (McEvoy 1998).

Eine Studie, die nur männliche Patienten mit COPD untersuchte, stellte bei 63,3 % der Studienteilnehmer eine vertebrale Fraktur fest (McEvoy 1998): andere Studien diagnostizierten vertebrale Frakturen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis in Höhe von 58 % (Lems 1995) und 16,2 % (Saville 1967), bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wurden 28 % (Naganathan 2000), 18 % (Dykman 1985) und 8,2 % (McConkey 1962), bei chronisch Lungenerkrankten 61 % (Walsh 2002 Am J) vertebrale Frakturen festgestellt. Bei Patienten mit unterschiedlichen Grundkrankheiten betrug die Rate der vertebrale Frakturen 53 % (Selby 2000), 76,3 % (van Staa 2000 Pharmaep) und 25,6 % (Lespessailles 2000) (Tabelle 16).

Resümee

In Berlin nehmen derzeit 1,5 % der Bevölkerung im Alter von 55-80 Jahren oral Glukokortikoide ein. Bei Patienten mit Glukokortikoideinnahme zeigte sich ein relatives Risiko von 2,35 für eine vertebrale Fraktur verglichen mit der Allgemeinbevölkerung. Die GIO stellt somit ein gesamtgesellschaftlich bedeutendes Gesundheitsproblem dar, zumal die Versorgungslage dieser Patienten immer noch unzureichend ist.

Besonders gefährdet für eine vertebrale Fraktur zeigten sich in der PSIO-D-Studie Patienten mit einem niedrigen Körpergewicht ($BMI \leq 20$), einer niedrigen Knochendichte (DXA T-Score $< -2,5$) und solche mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Dauer der Glukokortikoidtherapie und die tägliche Dosis für sich genommen nicht entscheidend sind für die Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen, sondern vor allem die kumulative Dosis.

Entgegen den DVO-Leitlinien zur GIO stellt laut der PSIO-D-Studie, Berlin, nicht das weibliche sondern das männliche Geschlecht einen Risikofaktor für das Auftreten einer osteoporotischen, vertebralen Fraktur dar: bei männlichen Patienten zeigte sich die höchste vertebrale Frakturprävalenz überhaupt. Männliche Patienten scheinen hinsichtlich der Osteoporosediagnostik sowie der medikamentösen Prophylaxe weniger gut versorgt zu sein als weibliche Patienten.

Angesichts der von der PSIO-D-Studie ermittelten Daten scheinen männliche, untergewichtige Patienten, die einer hohen kumulativen Glukokortikoiddosis ausgesetzt sind, an einer COPD und an einer erniedrigten Knochendichte leiden am stärksten gefährdet für eine osteoporotische vertebrale Fraktur. Insbesondere für diese Patienten sollte alsbald eine Verbesserung der Osteoporose- und Frakturprophylaxe erreicht werden: einerseits durch Aufklärung der Patienten über die modifizierbaren Risikofaktoren, andererseits durch eine suffiziente Therapie der Grundkrankheit sowie durch medikamentöse Prophylaxe zeitgleich mit der Glukokortikoidtherapie und Nachkontrollen durch Osteodensitometrie.

Ferner sollte berücksichtigt werden, dass Glukokortikoide vor allem die Knochendichte der Wirbelsäule ungünstig beeinflussen. Ein trabekulärer Knochenverlust ist zu Beginn der Therapie nicht in der DXA-Untersuchung nachweisbar, weshalb nach heutigem Erkenntnisstand die quantitative Computertomographie zur Diagnostik der GIO besser geeignet ist.

Neuere Studien zeigen, dass eine Steroid-Pulstherapie zu einem erheblich geringeren Anstieg der Frakturprävalenz führt als eine kontinuierliche Therapie. Um die Prävalenz der

Wirbelkörperfrakturen für Patienten mit Glukokortikoidtherapie möglichst gering zu halten, sollte diese Behandlungsalternative auf ihre Geeignetheit eingehend untersucht werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Glukokortikoidtherapie kann eine Osteoporose verursachen und erhöht das relative Risiko für vertebrale Frakturen. Dies zeigte die Prävalenz der vertebralen Frakturen der PSIO-D-Studie von insgesamt 23,58 %. Sie lag damit deutlich über der Prävalenz der vertebralen Deformationen in der Normalbevölkerung. Das relative Risiko für eine vertebrale Fraktur war bei Glukokortikoidtherapie um 2,35 erhöht. Allerdings war eine sehr unterschiedliche Prävalenz der Frakturen bei den einzelnen Populationen zu konstatieren.

Bei der PSIO-D-Studie, Berlin, bestand für Frauen mit systemischer Glukokortikoidtherapie kein erhöhtes Risiko für eine vertebrale Fraktur: Der Vergleich der Anzahl der osteoporotischen vertebralen Frakturen bei den populationsbasiert rekrutierten Frauen in der PSIO-D- und der OPUS-Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Frakturprävalenzen.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem männlichem Geschlecht, dem BMI, der kumulativen Glukokortikoiddosis und der Prävalenz der vertebralen Frakturen festgestellt werden. Die kumulative Glukokortikoiddosis unterschied sich, wie die Anzahl der vertebralen Frakturen, je nach Population. Männliche klinische Patienten hatten die höchste kumulative Dosis und auch die höchste Anzahl an osteoporotischen vertebralen Frakturen. Sie scheinen besonders gefährdet zu sein eine osteoporotische vertebrale Fraktur zu erleiden.

Die tägliche Dosis und die Therapiedauer hatten für sich genommen keinen Einfluss auf die Prävalenz der Wirbelkörperfrakturen.

Es ist nicht abschließend zu beurteilen, ob die Grundkrankheit einen Einfluss auf die Knochendichte hat. Bei der PSIO-D-Studie nahmen vor allem Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und Asthma teil. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden zwischen der osteoporotischen vertebrale Fraktur und der COPD. Bei den anderen Grunderkrankungen konnte kein Einfluss auf die Anzahl der Frakturen festgestellt werden.

Die PSIO-D-Studie ließ einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Knochendichte der Wirbelsäule und der Prävalenz der vertebralen Frakturen erkennen. Es konnte ein negativer Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf die Knochendichte festgestellt werden. Demgegenüber

fand sich kein Beleg dafür, dass Frakturen bei Patienten mit Glukokortikoidtherapie bei höherer Knochendichte auftreten als bei der Referenzpopulation.

Die umfassende Literaturrecherche zeigte, dass ein Vergleich mit anderen Studien nur bedingt zu aussagekräftigen Ergebnissen führt. Die Studien unterscheiden sich in den Populationen, der Art der Rekrutierung, der Altersverteilung, dem Geschlechterverhältnis, der Glukokortikoiddosis, der Einnahmedauer, der Applikationsart und der Bestimmung der Frakturprävalenz.

Fazit

In Berlin nehmen derzeit 1,5 % der Bevölkerung im Alter von 55-80 Jahren oral Glukokortikoide ein. Bei Patienten mit Glukokortikoideinnahme zeigte sich in der PSIO-D-Studie ein relatives Risiko von 2,35 für eine vertebrale Fraktur gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Die GIO stellt somit ein gesellschaftlich relevantes Gesundheitsproblem dar. Die PSIO-D-Studie lässt den Schluss zu, dass vor allem männliche, untergewichtige Patientien mit einer hohen kumulativen Glukokortikoiddosis, einer erniedrigten Knochendichte, sowie Patienten mit COPD besonders gefährdet sind, vertebralen Frakturen zu erleiden. In Anlehnung an die DVO-Leitlinien zur GIO sollte eine Verbesserung der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe insbesondere dieser Patienten angestrebt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE. Two-year Effects of Alendronate on Bone Mineral Density and Vertebral Fracture in Patients Receiving Glucocorticoids; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Extension Trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2001; 44: 202-211.

Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, Giorgino R, Moro L, Giustina A. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post- menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006; 39 (2): 253-9.

Armitage P, Berry G. & Matthews. *Statistical Methods in Medical Research*. Fourth edition 2001.

Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, Nixon LS, Evans WD, Griffiths TL, Shale DJ. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 1286-1293.

Chappard D, Legrand E, Basel MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, Audran M. Altered Trabecular Architecture Induced by Corticoids: A Bone Histomorphometric Study. *J Bone Miner Res*. 1996; 11: 5. 676-685.

Clowes JA, Peel N, and Eastell R, *F Med Sci*. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13: 326-332.

McCloskey EV, Kanis JA. The assessment of vertebral deformity. In: Genant HK, Jergas M, van Kuijk C (eds). *Vertebral fracture in osteoporosis*. Radiology research and education foundation, San Francisco. 1995; 215-233.

McConkey B, Fraser GM and Bligh AS. Osteoporosis and Purpura in rheumatoid disease: Prevalence and relation to treatment with corticosteroids. *Q J Med*. 1962; 124: 419-427.

Cruse LM, Valeriano J, Vasey FB, Carter JD. Prevalence of evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in men. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12(5): 221-5.

Daffner RH. *Imaging of Vertebral Trauma*, 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 1996.

Devogelaer JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006; 32 (4): 733-57.

Dihlmann W. *Gelenke-Wirbelverbindungen*, 2nd ed. Georg Thieme, Stuttgart, New York 1982.

Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ and Hahn BH. Evaluation of factors associated with Glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic disease. *Arthritis and Rheumatism*. 1985; 28: 361-368.

DVO-Leitlinie Glukokortikoidinduzierte Osteoporose. URL: <http://www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien>. Erstentwurf. 2006.

Eastell R, Cedal SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 1991; 6:3. 207-215

Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston SH, Reeve J, Russell RGG, Stevenson JC and Torgerson DJ. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med*. 1998; 244: 271-292.

Evans SF, Davie MWJ. Vertebral fractures and bone mineral density in idiopathic, secondary and corticosteroid associated osteoporosis in men. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 269-275.

McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM and Niewoehner DE. Association between Corticosteroid Use and Vertebral Fractures in Older Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Crit Care Med*. 1998; 157: 704-709.

Fassbender WJ, Stumpf UC. DVO-Leitlinien 2006 Was hat sich geändert in der Diagnostik, Prävention und Therapie der Osteoporose?. *Z Rheumatol*. 2006; 65:364-369.

Felsenberg D. Osteodensitometrie und Morphometrie, in: Seibel MJ, Stracke H. Metabolische Osteopathien. Handbuch für Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart New York 1997; 65-100.

Felsenberg D, Wieland E, Gowin W, Armbrecht G, Bolze X, Khorassani A, Weingarten U. Morphometric analysis of roentgen images of the spine for diagnosis of osteoporosis-induced fracture. Med Klin. 1998; 15; 93 Suppl 2: 26-30.

Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Georgios F, Bacarelli MR, Filipponi P, Galeazzi M and Marcolongo R. Effects of High Dose Methylprednisolone Pulse Therapy on Bone Mass and Biochemical Markers of Bone Metabolism in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: A 12-Month Randomized Prospective Controlled Study. J Rheumatol. 2004; 31 (6): 1083-1087.

Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ and Hahn B. Bone Loss in Adults Receiving Alternate Day Glucocorticoid Therapy. A Comparison with Daily Therapy. Arthritis and Rheumatism. 1981; 7: 892-898.

Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. Arthritis Rheum 2000; 43 (3): 522-530.

Hurxthal LM. Measurement of vertebral heights. Am J Roentgen. 1968; 103: 635-644.

Jergas M, Uffmann M, Escher H, Glüer CC, Young KC, Grampp S, Köster O, Genant HK. Interobserver variation in the detection of osteopenia by radiography and comparison with dual x-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine. Skel Radiol. 1994; 23: 195-199.

Jergas M, Felsenberg D. Assessment of Vertebral Fracture. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds) Bone Densitometry and Osteoporosis. Springer Verlag, Berlin 1998; 227-267.

Jergas M, Valentin RS. Techniques for the assessment of vertebral dimensions in quantitative morphometry, in: Genant HK, Jergas M, van Kuijk C (eds). Vertebral fracture in osteoporosis. Radiology research and education foundation, San Francisco. 1995; 163-188.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, AP Pols H, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-Analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2000; 25(4): 486-493.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, Laet C, Melton J, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HAP, Eisman JA, McCloskey EV and Mellstrom D. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 893-899.

Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Loyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess*. 2007; 11(7):1-256.

Koshla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, and Melton LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994; 15: 551-555.

Kleerekoper M. Vertebral fracture or vertebral deformity? *Calcif Tissue Int*. 1992; 50: 5-6.

Laan RFJM, Buijs WCAM, van Erning LJThO, Lemmens JAM, Corstens FHM, Ruijs SHJ, van de Putte LBA and van Riel PLCM. Differential Effects of Glucocorticoids on Cortical Appendicular and Cortical Vertebral Bone Mineral Content. *Calcif Tissue Int*. 1993; 52: 5-9.

Lachmann E, Whelan M. The roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. *Radiology*. 1936; 26: 165-177.

Lange U, Müller-Ladner U. Glukokortikoid-induzierte Osteoporose. *Z Rheumatol*. 2007; 66:129-138.

Lems WF, Jahanger ZN, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1995; 13: 293-297.

Lespessailles E, Poupon S, Adriambeloso N, Pothuau L, Siroux V, Bouillon S, Benhamou CL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: is the bone density decrease the only explanation? *Joint Bone Spine*. 2000; 67:2. 119-26.

Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guañabens, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax*. 1991; 46: 803-806.

Matthis C, Schlaich C, Scheidt-Nave C, Raspe A, Raspe H. Die europäische Studie zur vertebralem Osteoporose (EVOS): Teilnahmebereitschaft und Selektionsverzerrung in Deutschland. *Med Klein* 1998; 93: Suppl II: 18-25.

Melton LJ 3d, Kann SH, Frye MA, Wahner HW, O' Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fracture in women. *Am J Epidemiol*. 1989; 129:5. 1000-1011.

Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson G, Eisman J, Sambrook PN, Vertebral Fracture Risk With Long-term Corticoid Therapy; Prevalence and Relation to Age, Bone Density, and Corticoid Use. *Arch Intern Med*. 2000 Oct; 19: 17-22.

O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis AJ, Silman AJ and the european vertebral osteoporosis study group. The Prevalence of Vertebral Deformity in European Men and Women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996; 11:7. 1010-1018.

Peel NFA, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995; 801-806.

Pfeifer M, Minne HW, Pollähne W. Glukokortikod-induzierte Osteoporose: Pathophysiologie und Therapie. *J. Miner. Stoffwechs*. 2001; 8(2): 44-46.

R Development Core Team (2003). R: A language and environment for statistical computing R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <http://www.R-project.org>.

Reid IR, Heap SW. Determinants of Vertebral Mineral Density in Patients Receiving Long-term Glucocorticoid Therapy. *Arch Intern Med.* 1990; 150:24

Reid DM, Rodney AH, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA and Devogelaer JP. Efficacy and Safety of Daily Risedronate in the Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis in Men and Women: A Randomized Trial. *J Bone Miner Res.* 2000. 15: 1006-1012.

Resnick D., Niwayama G. Intravertebral Disk Herniations: Cartilaginous (Schmorl's) Nodes. *Radiology.* 1978; 126: 57-65.

Resnick D. Osteochondroses, in: Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, 2nd ed, vol 5. Saunders Company, Philadelphia. 1988; pp 3289-3334.

Resnick D, Goergen TG, Niwayama G Physical Injury. In: Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, 2nd ed, vol 5. Saunders Company, Philadelphia. 1988; 2756-3008.

Sambrook P, Raj A, Hunter D, Naganathan V, Mason R and Robinson B. Osteoporosis with Low Dose Corticosteroids: Contribution of Underlying Disease Effects and Discriminatory Ability of Ultrasound versus Bone Densitometry. *The Journal of Rheumatology.* 2001; 28: 5. 1063-1067.

Saville PD and Kharmosh O. Osteoporosis of Rheumatoid Arthritis: Influence of Age, Sex and Corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 1967; 10: 5. 423-430.

Scheidt-Nave C, Ziegler R, Raspe H. Epidemiology of Osteoporosis. *Med Klin.* 1998; 15; 93 Supp 2: 7-11.

Schild HH und Heller M. Osteoporose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1992.

Selby PL, Halsey JP, Adams KRH, P. Klimiuk, Knight SM, Pal B, Stewart IM and Swinson DR. Corticosteroids Do not Alter the Treshhold for Vertebral Fracture. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 952-956.

Silverman SL, Maricic M. Recent Developments in Bisphosphonate Therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 37 (1): 1-12.

Smith BJ, Phillips PJ, Heller RF. Asthma and chronic obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review. *Respirology.* 1999; 4 (2): 101-109.

Spector TD, Hall GM, McCloskey Ev, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ.* 1993; 306:58

Vallarta-Ast N, Krueger D, Wrase C, Agrawal S, Binkley N. An evaluation of densitometric vertebral fracture assessment in men. *Osteoporosis Int.* 2007; 18 (10): 1405-10.

Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fracture. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 993-1000.

Van Staa TP; Abenham L, Cooper C, Zhang B and Leufkens HGM. The Use of a Large Pharmacoepidemiological Database to Study Exposure to Oral Corticosteroids and Risk of Fractures: Validation of study Population and Results. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2000; 9: 359-366.

Van Staa. TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B and Cooper C. Oral corticosteroid and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology.* 2000; 39:1383-9.

Van Staa TP, Leufken HGM and Cooper C. The Epidemiology of Corticoid-Induced Osteoporosis: Meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2002; 13:777-787.

Struijs A. Corticosteroid-induced Osteoporosis in Daily Practice; Pathophysiology, clinical importance, prevention strategies, 1 ed, Optima Grafische Communicatie, Rotterdam 2000.

Tan TCF, Sartoris DJ, Resnick D. Differential Diagnosis of Osteoporotic Vertebral Fractures: Pathology. In: Genant HK, Jergas M, van Kuijk C (eds) *Vertebral Fracture in Osteoporosis.* Radiology Research and Education Foundation, San Francisco. 1995; 71-94.

Taylor JAM, Resnick D. The Aging Spine: Radiographic-Pathologic Correlation. In: Genant HK, Jergas M, van Kuijk C (eds) Vertebral Fracture in Osteoporosis. Radiology Research and Education Foundation, San Francisco. 1995; 37-69.

Trotter M, Broman GE, Peterson RR. Densities of Bones of White and Negro Skeletons. The Journal of Bone and Joint Surgery. 1955-1957; 50-58.

Tsugeno H, Fujita T, Goto B, Sugishita, Hosaki Y, K. Ashida K, Mitsunobu F, Tanizaki Y and Shiratori Y. Vertebral Fracture and Cortical Bone in Corticosteroid-Induced Osteoporosis. Osteoporos Int. 2002; 13: 650-656.

Verstraeten A and Dequeker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. Ann Rheum Dis. 1986; 45: 852-857.

de Vries F, Bracke M, Leufkens H, Lammers JW, Cooper C and van Staa TP. Fracture Risk With Intermittent High-Dose Oral Glucocorticoid Therapy. Arthritis Rheum. 2007; 56: 1. 208-214.

Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. BMJ. 1996; 313: 344-346.

Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, Tattersfield AE. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax. 2001; 56: 279-284.

Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne J, Cawte SA, Harrison T, Green DJ, Pringle M, Hubbard R and Tattersfield AE. The impact of Oral Corticosteroid Use on Bone Mineral Density and Vertebral Fracture. American Journal of Respiratory and critical care medicine. 2002; 166: 691-695.

WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.

Yochum TR, Rowe LJ. Essentials of Skeletal Radiology, 2nd ed, vol 1, 2. Williams & Wilkins, Baltimore 1996.

Ziegler R, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G. What Is a Vertebral Fracture? Bone 18. 1996; (Suppl): 169S-177S.

LEBENS LAUF

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“

ERKLÄRUNG

Ich, Anna Raab, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema: Prävalenz der Wirbelkörperfrakturen bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose, Ergebnisse der populationsbasierten „Prävalenz der steroid-induzierten Osteoporose in Deutschland“ (PSIO-D)-Studie, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 5.11.2007

Anna Raab