

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer sekundären Glukokortikoid-induzierten
Osteoporose bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: Eine Parameteranalyse**

**Predictive factors for developing a secondary glucocorticoid-induced osteoporosis in
patients with rheumatoid arthritis: an analysis of parameters**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Tizia Johanna Eggardt

aus Berlin

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
1. Abstract	7
2. Einleitung	9
2.1 Rheumatoide Arthritis	9
2.1.1 Ätiologie	9
2.1.2 Pathophysiologie	10
2.1.3 Symptome	12
2.1.4 Therapie	13
2.2 Regulation von Knochenstruktur und Calciumstoffwechsel	15
2.3 Einfluss von Glukokortikoiden auf den Knochenstoffwechsel	16
2.4 Bestimmung der Knochendichte	18
2.5 Fragestellung	20
3. Methodik	24
3.1 Aufbau und Ablauf der zugrundeliegenden Studie	24
3.1.1 Aufbau der Studie	24
3.1.2 Ablauf der Datenerhebung	25
3.2 DXA-Scan-Verfahren	27
3.3 Statistische Auswertung	27
3.3.1 Deskriptive Statistik	27
3.3.2 Regressionsanalyse	28
4. Ergebnisse	30
4.1 Deskriptive Statistik/Gruppenvergleich	30
4.1.1 Allgemeine Charakteristika	30
4.1.2 Glukokortikoid-Einnahme	33
4.1.3 Soziodemographische und sozioökonomische Charakteristika	36
4.1.4 Risikofaktoren	41
4.1.5 Frakturen	45

4.1.6 Medikamente	46
4.1.7 Laborparameter	49
4.2 Regressionsanalyse	52
4.2.1 Multinomiale Regressionsanalyse.....	52
4.2.2 Binomiale Regressionsanalyse.....	54
5. Diskussion	56
5.1 Diskussion der Ergebnisse.....	56
5.1.1 Glukokortikoide	56
5.1.2 Frakturrisiko	59
5.1.3 Alter.....	59
5.1.4 BMI	60
5.1.5 Pflegebedarf/ Einschränkungen	61
5.1.6 Vitamin D	63
5.1.7 Bisphosphonate.....	64
5.1.8 Größenverlust.....	64
5.2 Diskussion der Methodik.....	65
5.3 Limitationen.....	66
5.4 Ausblick	67
6. Literaturverzeichnis	69
7. Anhang	80
7.1 Fragebogen der Rh-GIOP-Sprechstunde.....	80
7.2 Tabelle "T-Score-Gruppenvergleich der Parameter"	85
8. Eidesstattliche Versicherung	93
9. Tabellarischer Lebenslauf	94
10. Danksagung	95
11. Bescheinigung Statistik	96

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
Ø	Durchschnitt
α	alpha
β	beta
*	p<0,05
**	p<0,01
AP	Alkalische Phosphatase
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMD	Bone mineral density, Knochendichte
BMI	Body Mass Index
BWK	Brustwirbelkörper
Bzgl.	bezüglich
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
DRB1	Unterklasse der HLA-Familie
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometrie
EULAR	European League Against Rheumatism
e. V.	eingetragener Verein
GKS	Glukokortikoide
GIOP	Glucocorticoid-induced osteoporosis
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IL-6	Interleukin 6
KI	Konfidenzintervall
LWK	Lendenwirbelkörper
MRT	Magnetresonanztomografie
N/A	not applicable; nicht anwendbar
OPG	Osteoprotegerin
OR	Odds Ratio
P	Signifikanzwert
PTH	Parathormon
(Q)CT	(Quantitative) Computertomografie
QUS	Quantitative Ultraschallmessung
RA	Rheumatoide Arthritis
RANK	Receptor Activator of NF-κB

RF	Risikofaktoren
SD	Standartabweichung
STH	Somatotropin
T	$0,05 > p > 0,1$
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
u.a.	unter anderem
Vgl.	Vergleich
Vs.	Versus
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation
z.T.	zum Teil

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Longitudinaler Verlauf einer rheumatoiden Arthritis	12
Abbildung 2: Angst vor Folgeerkrankungen durch GKS-Therapie von Patienten und Ärzten	14
Abbildung 3: Regulation von Knochenstoffwechsel und Calciumhomöostase.....	16
Abbildung 4: Einfluss von GKS auf den Knochenstoffwechsel bzw. das Frakturrisiko	17
Abbildung 5: Einflussfaktoren auf die Stabilität der Knochen von Patienten mit RA	21
Abbildung 6: Altersvergleich der Patienten	32
Abbildung 7: BMI-Verteilung der Patienten	33
Abbildung 8: Glukokortikoid-Kumulativdosis der Patienten	35
Abbildung 9: Aktuelle GKS-Dosis der Patienten	36
Abbildung 10: Pflegebedarf der Patienten	38
Abbildung 11: Familienstand der Patienten	39
Abbildung 12: Einkommensverteilung der Patienten	39
Abbildung 13: Berufstätigkeit der Patienten	40
Abbildung 14: Bildungsgrad der Patienten	40
Abbildung 15: Krankheitsdauer der Patienten	44
Abbildung 16: Nikotinkonsum der Patienten	44
Abbildung 17: Größenverlust der Patienten	45
Abbildung 18:MTX-Einnahme der Patienten	48
Abbildung 19: Bisphosphonateinnahme der Patienten	49
Abbildung 20: Vitamin-D-Spiegel der Patienten.....	51
Abbildung 21: Desoxypyridinolin-Werte der Patienten	52
Tabelle 1: Verfügbare Technologien zur Messung der Knochendichte	18
Tabelle 2: Charakteristika der eingeteilten Gruppen.....	32
Tabelle 3: Glukokortikoid-Einnahme der Gruppen	34
Tabelle 4: Sozioökonomische Charakteristika der Gruppen	37
Tabelle 5: Risikofaktoren einer Osteoporose innerhalb der Gruppen	42
Tabelle 6: Untersuchte Frakturlokationen innerhalb der Gruppen	46
Tabelle 7: Eingenommene Medikamente der Patienten	47
Tabelle 8: Ausgewählte untersuchte Laborparameter der Gruppen	50
Tabelle 9: Multinomiales Modell aller Gruppen	53
Tabelle 10: Binomiales Modell der Gruppen „Osteoporose“ und „Normal“	55

1. Abstract

Die rheumatoide Arthritis ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Um eine Gelenkdestruktion und daraus resultierenden Funktionsverlust zu vermeiden, ist es wichtig, die Krankheit direkt bei Diagnosestellung zu therapieren. Häufig werden hierbei Glukokortikoide eingesetzt, allerdings kann es durch diese bei einigen Patienten¹ zu einer glukokortikoid-induzierten Osteoporose kommen mit z.T. schweren gesundheitlichen Folgen für die Betroffenen. Daher müssen Risikopatienten frühzeitig identifiziert und behandelt werden. Ziel dieser Arbeit war es, Parameter zu finden, die diesen Prozess vereinfachen können.

Die Patienten nahmen an der Osteoporosesprechstunde der Rheumatologie Charité Mitte teil. Zunächst füllten die Patienten Fragebögen aus. Dann wurde von geschultem Personal ein individuelles Risikoprofil erstellt sowie eine körperliche Untersuchung und eine Knochendichtemessung mittels DXA-Scan durchgeführt. Zuletzt erfolgte eine Blut- und Urinentnahme. Daraufhin wurden die erhobenen Daten von 207 Patienten der Autorin dieser Arbeit übergeben. 205 davon wurden in die statistische Auswertung aufgenommen, wobei die Daten anhand der Knochendichtewerte in die drei Gruppen „Osteoporose“, „Osteopenie“ und „Normal“ eingeteilt wurden. Diese wurden unter Verwendung von nicht-parametrischen Tests und einer Regressionsanalyse auf Verteilungsunterschiede untersucht.

Bei der Betrachtung der Glukokortikoid-Kumulativ- sowie der aktuellen Dosis zeigte sich kein Verteilungsunterschied zwischen den Gruppen. Die beiden aufgestellten Regressionsmodelle verfügten über einen Determinationskoeffizienten von 40,4% bzw. 64,6% und konnten Alter, BMI, Pflegestufe, 25-OH-Vitamin-D-Spiegel, Einnahme von Bisphosphonaten, Größenverlust sowie BWK-Frakturen als unabhängige Variablen für die Entwicklung einer Osteoporose identifizieren.

Es konnte in diesem Patientenkollektiv kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Glukokortikoiden und einer verminderten Knochendichte gezeigt werden. Dies deckt sich auch mit einigen aktuellen Ergebnissen anderer Studien. Des Weiteren konnten 7 Parameter identifiziert werden, die die Knochendichte quantitativ positiv oder negativ beeinflusst haben. Zur besseren Prävention von Folgeschäden für die Patienten bedarf es in Zukunft der Entwicklung eines Risikoprofils, welches sicher diejenigen Patienten mit einem erhöhten Osteoporoserisiko ermittelt.

¹ Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in dieser Arbeit die männliche Form stellvertretend für beide Geschlechter verwendet, es sei denn, es ist so im Text ausdrücklich formuliert.

The rheumatoid arthritis is one of the most common chronic-inflammatory rheumatic diseases. To avoid joint destruction and a resulting loss of function it is important to treat the disease directly after diagnosing it. Often used for this purpose are glucocorticoids, though they can cause some patients to develop a glucocorticoid-induced osteoporosis with partly severe consequences for the health of the persons concerned. Therefore, it is imperative to identify high-risk patients early to help them accordingly. The aim of this dissertation was to find parameters to simplify this process.

The patients presented themselves at a specialized consultation for osteoporosis, led by the clinic of rheumatology of the Charité Mitte. First, they filled in questionnaires. Then, trained personnel consisting of doctors and study nurses generated an individual risk profile and did a physical examination and measured the bone mineral density by using the DXA-Scan. Lastly, blood and urine samples were taken. Following that the data of 207 patients were handed over to the author of this work. 205 patients were included in the statistical analysis, where the data was divided by bone mineral density into the three groups “osteoporosis”, “osteopenia” and “normal”. These groups were examined for differences in their distribution by using non-parametric tests and a regression analysis.

Regarding the cumulative dosage of glucocorticoids and the current daily dosage, there could not be ascertained a difference in distribution amongst the groups. Both compiled regression models possessed a coefficient of determination of 40,4% and respectively 64,6% and could identify age, BMI, need of care, the level of vitamin D in the blood, the intake of bisphosphonates, the loss of height and fractures of the thoracic spine as independent variables for developing osteoporosis in this collective.

In this collective of patients there could not be found a correlation between the intake of glucocorticoids and a lower bone mineral density. This result corresponds with several findings of recent studies. Furthermore, 7 parameters, which had a quantitatively positive or negative influence on the bone mineral density, were identified. For better prevention of consequential damage for the patients it is required to develop a risk profile, which can reliably determine those patients with a high risk of osteoporosis.

2. Einleitung

2.1 Rheumatoide Arthritis

2.1.1 Ätiologie

Die RA ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung im Erwachsenenalter [1]. Weltweit liegt die Prävalenz bei ca. 0,5-1% [2–5], steigt mit zunehmendem Alter und beträgt bei Patienten über 60 Jahre ca. 2% [6]. Frauen sind von der Erkrankung häufiger betroffen als Männer [5].

Die RA ist eine chronische, meist in Schüben verlaufende destruierende Gelenkerkrankung unklarer Genese mit sehr variablem Erkrankungsmuster und Schweregrad. Sie befällt vorwiegend die Gelenke, kann sich aber auch extraartikulär manifestieren, z.B. in Lunge oder Herz [7, 8]. Die Erkrankung ist mit Fatigue, Depression, kardiovaskulären Erkrankungen sowie einigen Krebserkrankungen assoziiert [8–10]. Unbehandelt führt sie zu einem Funktionsverlust der Gelenke mit daraus resultierender Arbeitsunfähigkeit, erhöhter Mortalität und stark eingeschränkter Lebensqualität [11–13].

In einer Studie von Allaire et al. (2008) waren 35% der Patienten im arbeitsfähigen Alter 10 Jahre nach Beginn der Erkrankung nicht mehr in der Lage ihren Beruf auszuüben [14]. Dies deckt sich mit den Angaben von Eberhardt et al. (2009), die 39% Arbeitsunfähigkeit angeben [15]. Auch die jährlichen Fehltage aufgrund der Erkrankung waren erhöht, je nach Studie variieren die Angaben zwischen 3 und 30 Tagen pro Jahr [14, 16]. Auch wenn der Anteil der Erkrankten, die nicht mehr berufsfähig waren, 1987 noch bei 50-60% lag [17], stellt die Erkrankung immer noch eine starke Beeinträchtigung dar. Die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten, v.a. Biologika, erhält durch Senkung der Krankheitsaktivität die Arbeitsfähigkeit deutlich länger. Dies gilt sowohl für die krankheitsbedingte verminderte Produktivität am Arbeitsplatz als auch für das Fernbleiben von diesem [18–21]. Diese Aussage lässt sich jedoch nur bei optimaler Behandlung treffen, unzureichend therapierte Patienten und solche ohne Zugang zu neuen Therapieoptionen sind immer noch durch einen Verlust der Arbeitsfähigkeit gefährdet [20]. Bislang ging man davon aus, dass die Mortalität bei RA-Patienten ca. 1,5-1,6-fach erhöht ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [22] und betroffene Patienten ca. 5-10 Jahre früher versterben als Personen ihrer Alterskohorte [5]. Allerdings deuten neuere Studienergebnisse darauf hin, dass das Erreichen einer Krankheitsremission bzw. eine Senkung der Krankheitsaktivität das kardiovaskuläre Risiko der Patienten deutlich senken kann [23, 24].

Die finanzielle Belastung ist sowohl für die Patienten selbst als auch für das Gesundheitssystem sehr hoch [16]. Man kann drei Kostenebenen voneinander trennen. Die erste wird als direkte bezeichnet und entsteht durch Behandlungskosten und Ausgaben für Medikamente oder das Einstellen von Hilfskräften zum Ausführen von Alltagstätigkeiten, die zweite beschreibt die indirekten Kosten durch Arbeitsausfall, wenn die Krankheit fortschreitet. Eine dritte, meist nicht zu quantifizierende Kostenebene ist die psychosoziale, die sich aus einem Verlust an Lebensqualität der Patienten sowie der Familien der Betroffenen und einer vorzeitigen Mortalität zusammensetzt [16].

Birnbaum et al. (2010) beschrieben, dass die direkten Kosten für die RA in den USA 2005 15,8 Milliarden Euro betragen, bezog man alle Kostenebenen mit ein, waren es 32,0 Milliarden Euro [25]. Lundkvist et al. (2008) schätzten die Kosten im gleichen Zeitraum auf 41,6 Milliarden Euro in den USA und 45,3 Milliarden Euro für Europa. Für Deutschland wurden die Kosten der RA für das Gesundheitssystem mit jährlich ca. 12,2 Milliarden Euro angegeben, dies ergab pro Kopf 22.458 Euro [26]. Eine Studie von Huscher et al. (2015) betrachtete die Kostenentwicklung in Deutschland von 2002 bis 2011. Sie beobachtete einen deutlichen Anstieg der direkten Kosten durch gestiegene Medikamentenpreise. Allerdings sei hierbei 2009 ein Preisplateau erreicht worden, das für die Zukunft als konstant angesehen wird. Diesem Anstieg werden geringere Hospitalisierungsraten sowie eine Senkung der indirekten Kosten durch Erhalt der Arbeitsfähigkeit gegenübergestellt. Insgesamt entstanden bei Patienten unter 65 Jahren im Jahr 2011 Kosten von 8206 Euro aufgrund ihrer Erkrankung, bei Patienten über 65 Jahre 6221 Euro. Bei Patienten unter 65 Jahren, die arbeitsunfähig wurden, entstanden zusätzliche Kosten zwischen 3077 Euro und 9754 Euro [27]. Auch andere aktuelle Studien berichteten von einer Kostenverschiebung vom indirekten in den direkten Bereich [18, 21].

2.1.2 Pathophysiologie:

Die RA wird als eine komplexe genetische Erkrankung bezeichnet, da davon ausgegangen wird, dass eine genetische Disposition in Kombination mit Umwelt- sowie zufälligen Faktoren zum Ausbruch führt [7]. Eine Zwillingsstudie aus dem Jahr 2000 schätzte, dass genetische Faktoren mit ca. 60% einen erheblichen Beitrag am Auftreten der Erkrankung haben [28]. So findet sich z.B. das HLA-DRB1-Gen häufiger bei Patienten mit einer RA. HLA-Gene sind eine Familie an Genen, die für die Funktion des Immunsystems verantwortlich sind [7, 29].

In Abbildung 1 wird schematisch der longitudinale Verlauf einer RA-Erkrankung wiedergegeben. Zunächst kommt es durch eine Kombination der oben beschriebenen Faktoren zu einer

Autoimmunreaktion. Der Prozess beginnt mit einer Infiltration der Synovia durch autoaktivierte T-Helferzellen, dendritische Zellen, B-Lymphozyten und Plasmazellen. Diese produzieren proinflammatorische Zytokine (z.B. IL-1, IL-6, TNF- α , u.a.), Immunglobuline und Autoantikörper gegen das Fc-Fragment des IgG (Rheumafaktoren). Diese Stoffe verursachen eine chronische Entzündungsreaktion und erhalten sie aufrecht [30].

IL-1 und TNF- α haben eine starke proinflammatorische Wirkung. Zunächst tritt eine subklinische Inflammation auf. Durch den ständigen Entzündungsreiz kommt es zu einer Aktivierung von Fibroblasten und Endothelzellen und einer Invasion von Neutrophilen. Erstere sorgen über eine Proliferation der Zellen für eine Verdickung der Synovialis (Pannusbildung), welche dann den Knorpel wuchernd überwächst, infiltriert und zerstört (tumor-like destruction). Die Neutrophilen wandern in die Gelenkflüssigkeit ein, und schütten dort Entzündungsmediatoren und knorpelaggressive Enzyme aus, z.B. Kollagenasen, Elastasen und Sauerstoffradikale, die den Knorpel abbauen. Die gemeinsame Endstrecke beider Prozesse ist die Zerstörung der Gelenkfunktion [7, 29]. Die chronische Entzündung greift die Gelenke an, bevor nach den Kriterien der American Rheumatism Association von 1987 eine manifeste RA vorliegt [31]. Des Weiteren führt sie zu anderen assoziierten Erkrankungen wie gehäuften Infektionen, Lymphomen und kardiovaskulären Komplikationen [7].

Eine weitere Folge dieser chronischen Entzündungsreaktion ist die Osteoporose. Durch die Exprimierung von Zytokinen wird vermehrt die Osteoklastendifferenzierung stimuliert, was zu mehr Knochenabbau führt [32–34]. Auf die Osteoporose wird an späterer Stelle erneut eingegangen.

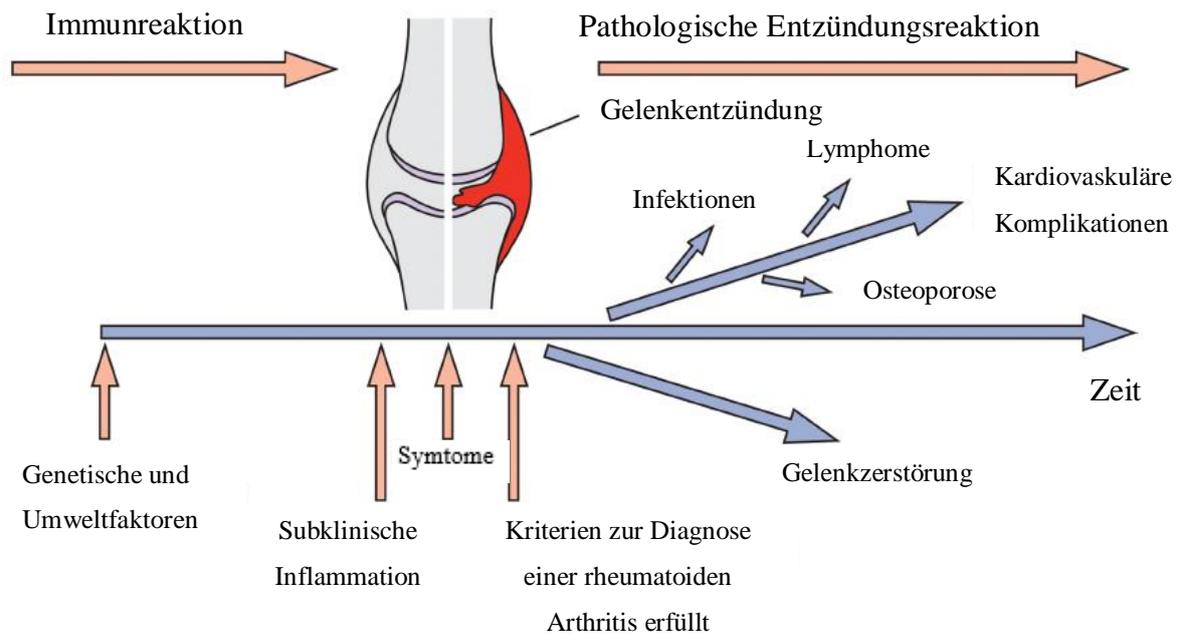


Abbildung 1: Longitudinaler Verlauf einer rheumatoiden Arthritis. Modifiziert und übersetzt nach Klareskog et al. (2009) [7].

2.1.3 Symptome

Die Krankheit beginnt oft schleichend. Klassischerweise findet sich eine Polyarthritits mit symmetrischer Schwellung der Metakarpophalangeal- sowie der proximalen Interphalangealgelenke. Es kann allerdings auch an den meisten anderen Gelenken zu Beschwerden kommen. Die distalen Interphalangealgelenke II-V sowie die Brustwirbelsäule (BWS) und die Lendenwirbelsäule (LWS) sind nicht betroffen. Typische Symptome sind Bewegungsschmerz und Ruheschmerz in den betroffenen Gelenken sowie eine morgendliche Steifigkeit >60min. Die Gelenke sind erwärmt, aber nicht gerötet. Während Phasen akuter Entzündung wird der Händedruck als schmerzhaft empfunden (Querdruckschmerz, Gaenslen-Zeichen). Bei Befall des Handgelenkes kommt es zu einer schmerzhaften Volarbeugung. Häufig tritt ein begleitendes Karpaltunnelsyndrom auf. Durch verlorene Funktion und damit einhergehende eingeschränkte Bewegung kommt es zur Muskelatrophie in der Hand, welche sich durch eingesunkene interosseale Bereiche des Handrückens darstellt. In den Kniekehlen entwickeln sich manchmal sog. Bakerzysten, gefüllt mit Fibrin und Flüssigkeit, welche die Beugung zusätzlich erschweren.

Schreitet die Krankheit weiter voran, so kommt es zu typischen Fehlstellungen bis zur Deformierung der betroffenen Gelenke. Charakteristische Deformitäten an den Händen sind eine ulnare Deviation der Finger, die Schwanenhalsdeformität (Beugefehlstellung im Fingergrund- und -endgelenk, Überstreckung des Fingermittegelenkes), die 90°/90° Deformität des Daumens

(Beugstellung im Grundgelenk, Überstreckung im Endgelenk) sowie die Knopflochdeformität der Finger (Überstreckung im Grundgelenk und Endgelenk, Beugung im Mittelgelenk). Charakteristische Deformitäten an den Füßen sind der Pes planovalgus (Knickplattfuß), der Hallux valgus sowie Hammerzehen oder Krallenzehen [35, 36].

Die RA wird häufig von unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, einer depressiven Verstimmung und subfebrilen Temperaturen begleitet. Die Allgemeinsymptome der RA werden vorwiegend durch die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α verursacht, wohingegen Organbeteiligungen vermutlich durch Rheumafaktoren und Immunkomplexe hervorgerufen werden, die in den Kreislauf gelangen und durch eine Komplementaktivierung Gefäßläsionen erzeugen [7, 36].

2.1.4 Therapie

Als Basistherapeutikum werden Medikamente zur Krankheitsmodifikation = DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs) eingesetzt. Sie stoppen die Progression der Gelenkzerstörung. Gerade bei Patienten mit früher RA ist es sehr wichtig, zeitnah die Krankheitsaktivität zu senken, da gerade zu Beginn der Erkrankung die röntgenologisch sichtbare Destruktion der Gelenke am stärksten voranschreitet und am leichtesten durch DMARDs gestoppt werden kann [37]. Es hat sich gezeigt, dass durch frühen Therapiebeginn das Risiko für einen späteren Funktionsverlust und eine daraus resultierende Erwerbsunfähigkeit signifikant reduziert werden kann [38, 39]. Zusätzlich haben diese Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Remission zu erreichen [40].

Laut der aktuellen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V., welche auf den Guidelines der European League Against Rheumatism (EULAR) beruht, soll direkt nach Diagnose mit einer Methotrexat (MTX)- Therapie begonnen werden in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison [37, 41]. Diese Kombination ist deshalb sinnvoll, da es Wochen bis Monate dauern kann, bis die volle Wirksamkeit der DMARDs erreicht ist. GKS hemmen die Zytokinfreisetzung und stoppen damit die Immunantwort auf den chronischen Entzündungsreiz der RA. Bei längerfristiger Gabe wird auch die Antikörperproduktion gehemmt. Daher wirken GKS sowohl antiinflammatorisch als auch krankheitsmodulierend [37, 42].

Bis zu 90% der RA-Patienten werden weltweit mit GKS behandelt [42]. Trotz der erwiesenen Wirksamkeit ist der Gebrauch von GKS häufig negativ assoziiert. Dies liegt vor allem am Nebenwirkungsprofil der Behandlung. Dazu gehören u.a. ein gesteigertes Infektionsrisiko, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit der Gefahr eines metabolischen Syndroms, gastrointestinale

Blutungen und Ulcera, eine Veränderung der Körperzusammensetzung mit Fettgewebeaufbau und Muskelgewebeabbau, die Entwicklung eines Katarakts und ein erhöhtes Frakturrisiko durch eine Osteoporose [42–45].

In der Studie von van der Goes et al. (2010) wurden Patienten und Rheumatologen aus 8 Ländern unabhängig voneinander befragt, welche Folgen einer GKS-Therapie sie als besonders besorgniserregend beurteilen würden (Abbildung 2). Auf Patientenseite auf Platz 1 und auf Seiten der Rheumatologen auf Platz 2 stand dabei die Angst vor der Entwicklung einer Osteoporose. Bei den Patienten nahmen die Angst vor kardiovaskulären Erkrankungen und die Entwicklung eines Diabetes Mellitus Platz 2 und 3 ein, bei den Rheumatologen Diabetes Mellitus Platz 1 ein und Hypertension den dritten Platz [46].

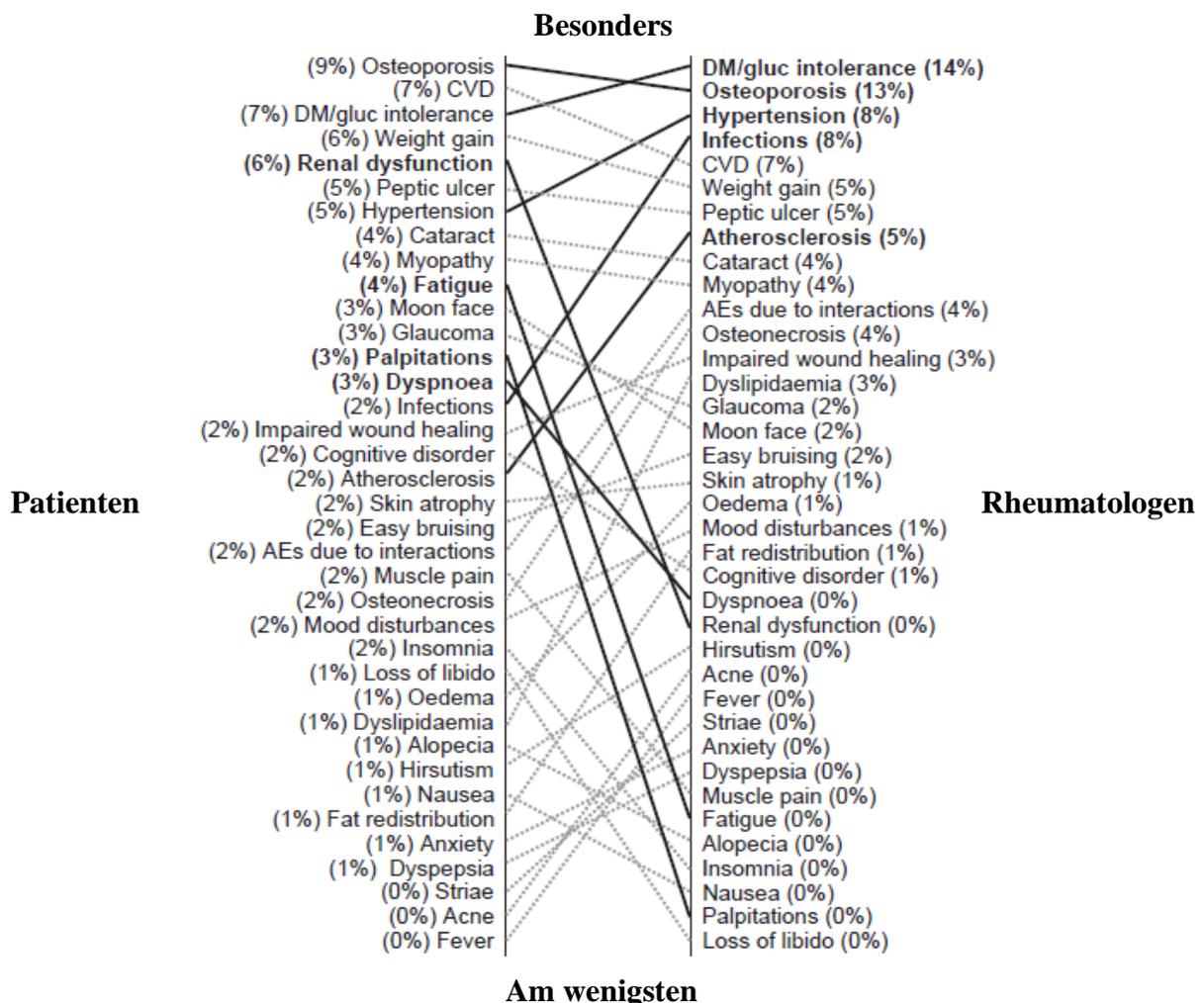


Abbildung 2: Angst vor Folgeerkrankungen durch GKS-Therapie von Patienten und Ärzten, Abweichungen von 3% und mehr sind fett markiert; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankungen, DM: Diabetes mellitus, Gluc: Glukose. Übersetzt nach van der Goes et al.(2010) [46]

2.2 Regulation von Knochenstruktur und Calciumstoffwechsel

Der Knochen erfüllt im Körper zwei Funktionen: Zum einen dient er als Stütz- und Halteapparat, wobei er sich dynamisch den mechanischen Belastungen der Umwelt an den Körper anpasst, sodass sich die Struktur des Knochens in verschiedenen Skelettregionen stark unterscheiden kann [47]. Beim gesunden Menschen herrscht ein Gleichgewicht von Knochenaufbau und -abbau. Dafür sind spezielle Zellen zuständig – die Osteoblasten bauen Knochenmatrix auf und die Osteoklasten bauen sie ab. Die Osteoklastenaktivierung und -differenzierung findet über ihren sog. RANK-Rezeptor statt. An diesen bindet ein RANK-Ligand und löst damit bei Vorläuferzellen die Differenzierung und bei reifen Zellen eine Aktivierung aus. Es kommt zu einem Knochenabbau. Dieser Ligand kann durch OPG (Osteoprotegerin), welches durch Östrogen stimuliert wird, gebunden und damit an der Bindung mit Osteoklasten gehindert werden. Dadurch wird ein Knochenabbau verhindert. Eine Entzündungsreaktion kann durch die Ausschüttung an TNF- α und Zytokinen die RANK-Ligand-Expression erhöhen [48]. Der RANK-Ligand und OPG werden beide von Osteoblasten sezerniert, sodass diese die Knochenhomöostase steuern [47, 49].

Zum anderen fungiert der Knochen als Calcium-Speicher. Zwischen 98-99% des körpereigenen Calciums befindet sich in Verbindung mit Phosphat als sog. Hydroxylapatitkristalle gebunden im Knochen. Dieser Speicher ist von essenzieller Bedeutung, um die Calcium-Phosphat-Homöostase zu gewährleisten [50].

Dieses wird durch die komplizierte Interaktion verschiedener Hormone ermöglicht (Abbildung 3). Hauptspieler in diesem System sind Parathormon, Calcitriol (25-OH-Vitamin D3) und Calcitonin. Bei einem Abfall der Plasmacalciumkonzentration werden durch die Freisetzung von Parathormon (PTH) aus den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse mehrere Prozesse in Gang gesetzt: Die Rückresorption von Calcium in der Niere wird hochreguliert, durch indirekte Aktivierung der Osteoklasten über die Osteoblasten im Knochen werden die Hydroxylapatitkristalle aufgelöst und Calcium mobilisiert und indirekt wird für eine vermehrte Absorption von Calcium im Darmepithel gesorgt. Dieses kann dort nur als Ko-Transport mit Vitamin-D aufgenommen werden. PTH erhöht die Bildung von Vitamin-D3 in der Niere, wodurch mehr Calcium im Darm aufgenommen wird. Ursprünglich wird Vitamin D3 über die Haut oder die Nahrung aufgenommen, durchläuft aber in der Leber und zuletzt in der Niere zwei Aktivierungsprozesse, bevor es in der aktiven Form als Calcitriol vorliegt. Steigt der Calcium-Plasmaspiegel wieder an, sinkt PTH und Vitamin-D sorgt für eine Einlagerung in Kristallform in den Knochen [30, 50, 51].

Bei einer Erhöhung des Calcium-Plasmaspiegels sorgt Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse für eine direkte Hemmung der Osteoklastenaktivität. Dadurch wird Calcium durch Überwiegen der Osteoblastenaktivität in das Skelett eingebaut.

Es gibt noch eine Reihe anderer Einflussfaktoren: Somatotropin (STH) aus dem Hypophysenvorderlappen und Thyroxin aus der Schilddrüse fördern den Knochenaufbau bzw. die Calciumaufnahme im Knochen. Östrogene und Androgene aus den Gonaden sorgen für eine Calciumretention im Knochen. Auf die Rolle der Kortikosteroide wird im nächsten Punkt eingegangen [51–53].

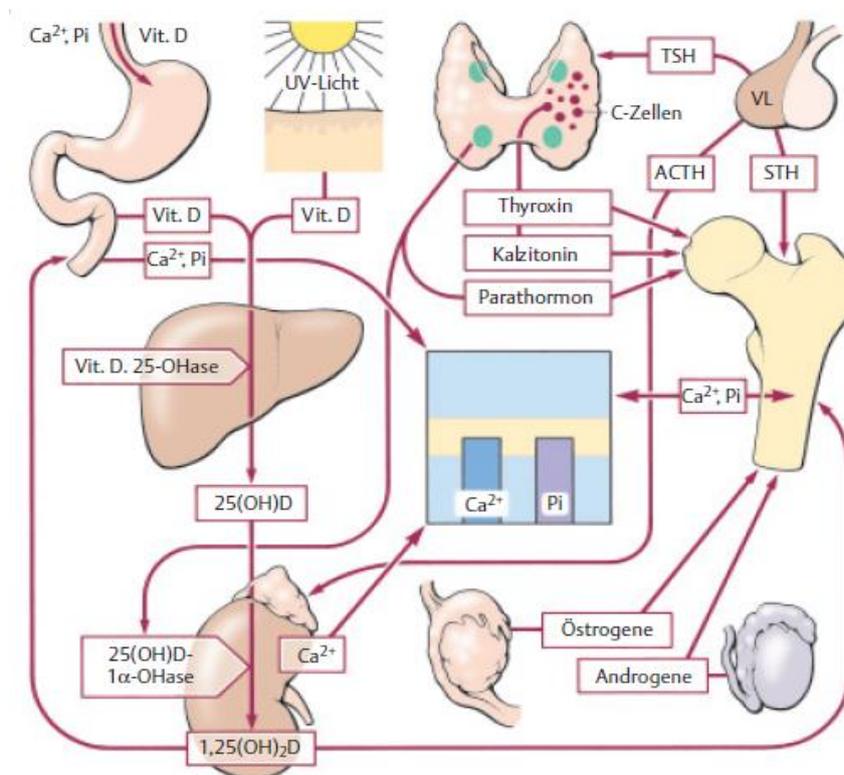


Abbildung 3: Regulation von Knochenstoffwechsel und Calciumhomöostase. Entnommen aus Niethard et al. (2005) [54]

2.3 Einfluss von Glukokortikoiden auf den Knochenstoffwechsel

Glukokortikoide beeinflussen den Knochen über mehrere Mechanismen und erhöhen dadurch das Frakturrisiko (Abbildung 4) [55]. Sie greifen an zwei Stellen in den Knochenstoffwechsel ein: Zum einen sorgen GKS besonders in hohen Dosierungen für eine Hemmung der Osteoblasten und eine erhöhte Apoptoserate von Osteozyten, was den Knochenaufbau negativ beeinflusst. Gleichzeitig wird die Osteoklastogenese stimuliert [49, 55, 56]. Zum anderen wird die Calciumresorption im Darm erniedrigt und die renale Ausscheidung erhöht. Dieses führt über den

in 3.2 erklärten Mechanismus zu einer Ausschüttung von PTH und damit zu einer Reduktion der Knochenmasse [54].

Überwiegt über einen längeren Zeitraum der Knochenabbau über den Knochenaufbau, verringert sich die Knochenmasse und man spricht von einer Osteoporose. Eine Osteoporose ist definiert als systemische Skeletterkrankung, die sich durch eine niedrige Knochenmasse und einen Verfall der Knochenmikroarchitektur auszeichnet, was zu einer erhöhten Fragilität der Knochen führt und dem folgend zu einem erhöhten Frakturrisiko [57]. Da GKS auch eine Muskelatrophie verursachen können, erhöht sich das Sturzrisiko weiter [55]. Ist es bereits zu einer Fraktur gekommen, handelt es sich um eine manifeste Osteoporose [57–59].

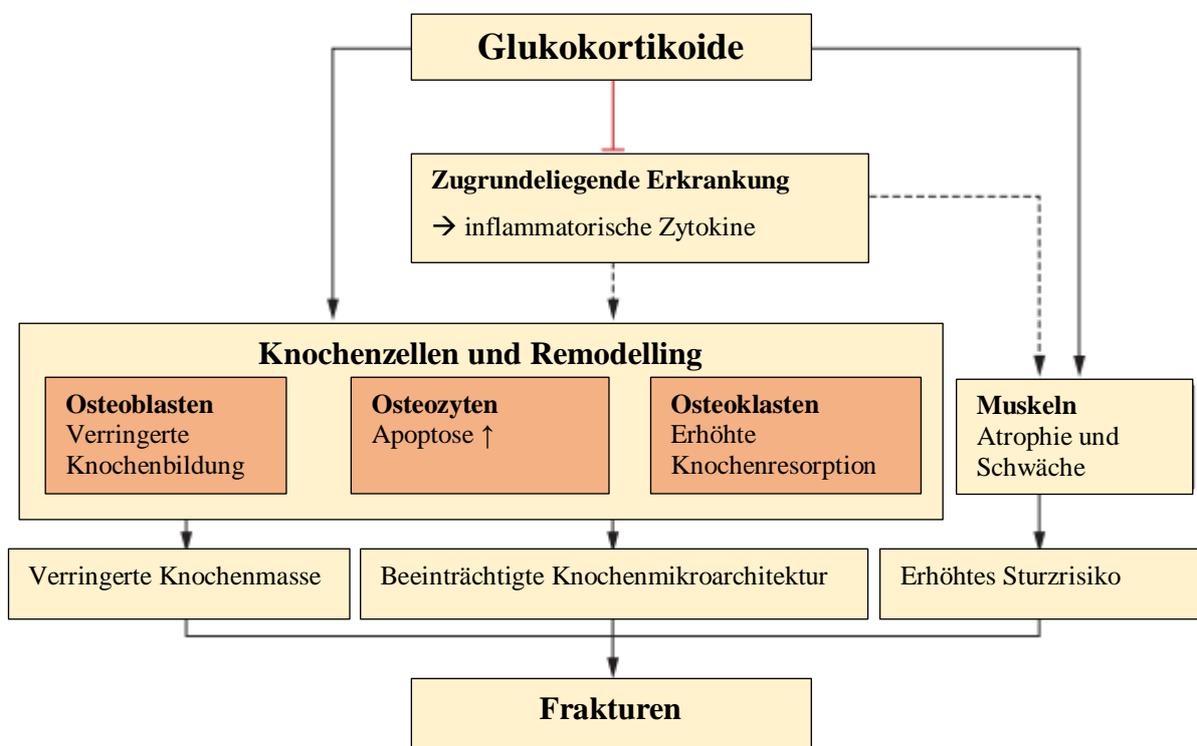


Abbildung 4: Einfluss von GKS auf den Knochenstoffwechsel bzw. das Frakturrisiko. Modifiziert und übersetzt nach Rizzoli et al. (2015) [55]

Knochengewebe liegt in zwei Formen vor: Spongiosa oder Kompakta im Verhältnis 1/3. Die Spongiosa ist trabekulär aufgebaut, die Bälkchen sind in Linien entlang der stärksten mechanischen Belastung angeordnet. Die jährliche Umbaurate ist mit ca. 25% sehr hoch. Die Kompakta ist konzentrisch aufgebaut. Der jährliche Umbau beträgt nur ca. 3%. Durch diese unterschiedlichen Umbauraten sind Knochen mit einem hohen Anteil an spongiösem Gewebe wie z.B. Wirbelkörper und Oberschenkelhals besonders betroffen von einer Osteoporose [47, 56].

Eine große Studie aus England mit über 240.000 Patienten zeigte, dass das Frakturrisiko schon bei geringen Dosen von GKS steigt, besonders in Hüfte und Wirbelsäule, aber das Risiko nach

Absetzen der Therapie schnell wieder auf das der Normalbevölkerung fällt [60]. Dieses wurde auch in anderen Studien beobachtet [61]. Weiterhin ist das Frakturrisiko besonders in den ersten 3-6 Monaten nach Therapiebeginn besonders erhöht [43, 45, 62]. Es gibt jedoch auch Studien, die diesen Zusammenhang nicht finden konnten [63].

2.4 Bestimmung der Knochendichte

Bei der Bestimmung der Knochendichte (BMD: Bone mass density) ist die DXA-Scan-Methode (dual energy X-ray absorptiometry) laut der Leitlinie des DVO (Dachverband Osteologie e.V.) von 2017 der aktuelle Goldstandard [57]. Sie hat sich in Studien als eine sensitive Methode erwiesen, um Veränderungen der Körperzusammensetzung wie Knochendichteabnahme zu messen, zusätzlich ist sie schnell, günstig, breit verfügbar und strahlenarm [64, 65]. Die vom Gerät ermittelte BMD wird zur besseren Vergleichbarkeit als sog. T-Score angegeben. Dabei wird der Wert mit dem Mittelwert eines Kollektivs aus gesunden Frauen oder Männern zwischen 20 und 29 Jahren verglichen und eingeordnet. Abweichungen werden in Standardabweichungen (SD) angegeben. So ergeben sich nach der Definition der WHO von 1994 [59] folgende Grenzen:

- > -1 SD: Knochengesunder Patient
- < -1 SD, aber > -2,5 SD: Osteopenie
- < -2,5 SD: Osteoporose

Neben der DXA-Messung gibt es noch weitere Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte. Tabelle 1 gibt dazu einen Überblick im Vergleich zur DXA-Messung.

Tabelle 1: Verfügbare Technologien zur Messung der Knochendichte im Vergleich zum DXA-Messverfahren. Modifiziert und übersetzt nach Link et al. (2016) [64]

Technik	Gemessene Parameter	Ort der Messung	Kosten	Klinische Ausführbarkeit	Leistung
DXA	BMD	Proximales Femur, LWS, Radius	Niedrig	Wird verwendet für Osteoporose-Diagnostik, Behandlungsverlauf, Frakturrisiko	Standard zur Einschätzung des Frakturrisikos
TBS	Knochenaufbau der DXA-Bilder	LWS	Niedrig	Geeignet für Frakturrisiko, nicht Behandlungsverlauf	Nützlich als Ergänzung der DXA-Messung
QUS	Mechanische und strukturelle Eigenschaften	Calcaneus	Niedrig	Wird eingesetzt bei niedrigem Frakturrisiko ohne weiteren Untersuchungsbedarf	Vergleichbar mit DXA, aber Limitationen bei Reproduzierbarkeit

Technik	Gemessene Parameter	Ort der Messung	Kosten	Klinische Ausführbarkeit	Leistung
QCT	Struktur und Aufbau	Wirbelsäule, proximales Femur	Hoch	Eingeschränkt aufgrund der hohen Strahlendosis	Kann der DXA-Messung überlegen sein
MRT	Struktur und Aufbau	Distaler Radius, Calcaneus, distale Tibia, proximales Femur	Hoch	Eingeschränkt aufgrund der hohen Kosten, für Forschungszwecke	Kann der DXA-Messung überlegen sein
DXA: Dual-energy-x-ray-absorptiometry; BMD: Bone mass density; LMS: Lendenwirbelsäule; TBS: Trabecular bone score; QUS: qualitative bone ultrasound; QCT: quantitative computed tomography; MRT: Magnetresonanztomografie.					

Der TBS Trabecular Bone Score (TBS) wurde 2008 erstmals vorgestellt. Er trifft unter Auswertung der Inhomogenität der DXA-Bilder eine Aussage über die trabekuläre Struktur und Festigkeit des Knochens. Ein niedriger TBS entspricht dabei einer verschlechterten Knochenstruktur. Es zeigte sich in einer Studie von McCloskey et al. (2016) eine Assoziation zwischen einem erniedrigten TBS und einem erhöhten Frakturrisiko, unabhängig von der BMD [66]. In einer anderen Studie von Bréban et al. (2012) war dieser bei Patienten mit niedrigem Risiko der Betrachtung der reinen BMD überlegen, da er zusätzlich zur Dichte auch die Qualität des Knochens beurteilte [67]. Die International Society for Clinical Densitometry (ISCD) empfiehlt an dieser Stelle des Forschungsstandes jedoch noch nicht, den TBS als einzigen Gesichtspunkt bei der Entscheidung über eine mögliche Therapie zu verwenden [68]. Er kann allerdings laut des Dachverbandes für Osteologie (DVO) als zusätzlicher Risikofaktor für eine Fraktur einbezogen werden [65]. Dafür plädieren auch Saag et al. (2016). Sie verglichen den Anstieg des TBS unter Therapie mit Bisphosphonaten bzw. Teriparatid. Die BMD zeigte bei der Auswertung keine Unterschiede zwischen den Gruppen, der TBS war in der Teriparatid-Gruppe jedoch signifikant gestiegen. Daher wurde vorgeschlagen, den TBS auch zur Überprüfung der Effizienz einer Therapie zu verwenden, da er Unterschiede zwischen anabolen und anti-resorptiven Medikamenten darstellen kann [69]. Kritikpunkte sind momentan noch ein Fehlen einer Untergrenze, ab der man von einem erhöhten Frakturrisiko ausgehen kann sowie ein deutlicher Unterschied der TBS-Werte je nach verwendetem Gerät und Untersucher [64].

Bei der quantitativen Ultraschallmessung (QUS, quantitative bone ultrasound) wird meist am Calcaneus die Knochendichte bestimmt, es ist aber auch eine Messung am distalen Radius, der Tibia und dem proximalen Femur möglich [64]. Sie ist ähnlich skaliert wie die DXA-Messung und arbeitet mit Standardabweichungen von einem vorher bestimmten gesunden Kollektiv. In einer Metaanalyse von 2006 kam man zu dem Schluss, dass sich die QUS besonders in Regionen der

Welt, in denen der Zugang zu DXA-Messungen suboptimal ist, gut als Alternative eignet [70]. Zudem ist sie günstig, schnell und strahlenfrei [64, 70]. Die Vorhersagbarkeit des Frakturrisikos ist allerdings stark vom Messort und den verwendeten Standardwerten abhängig und damit schwankend [65]. Außerdem eignet sie sich nicht zur Beurteilung des Therapieverlaufs [64].

Die Untersuchung der Wirbelkörper zur Frakturvorhersage mittels quantitativer Computertomografie (QCT) könnte laut DVO der DXA-Messung überlegen sein, allerdings fehlen zu diesem Zeitpunkt konsistente Studien, die die Methode mit dem DXA-Verfahren vergleichen, sowie standardisierte Referenzdaten. Ohne diese ist eine Routineanwendung nicht möglich. Im Bereich des distalen Femurs zeigt die Untersuchung ähnliche Ergebnisse wie die DXA-Messung, allerdings sind auch diese stark von Gerät und verwendeter Software abhängig. Zusätzlich muss die erhöhte Strahlendosis bedacht werden, weshalb keine Empfehlung für die QCT-Untersuchung ausgesprochen wird [65]. In letzter Zeit wurden Methoden entwickelt, die eine Untersuchung bei geringerer Strahlendosis erlauben, sodass die QCT in naher Zukunft einen erheblichen Einfluss auf die klinische Versorgung von Patienten mit Osteoporose haben könnte [64].

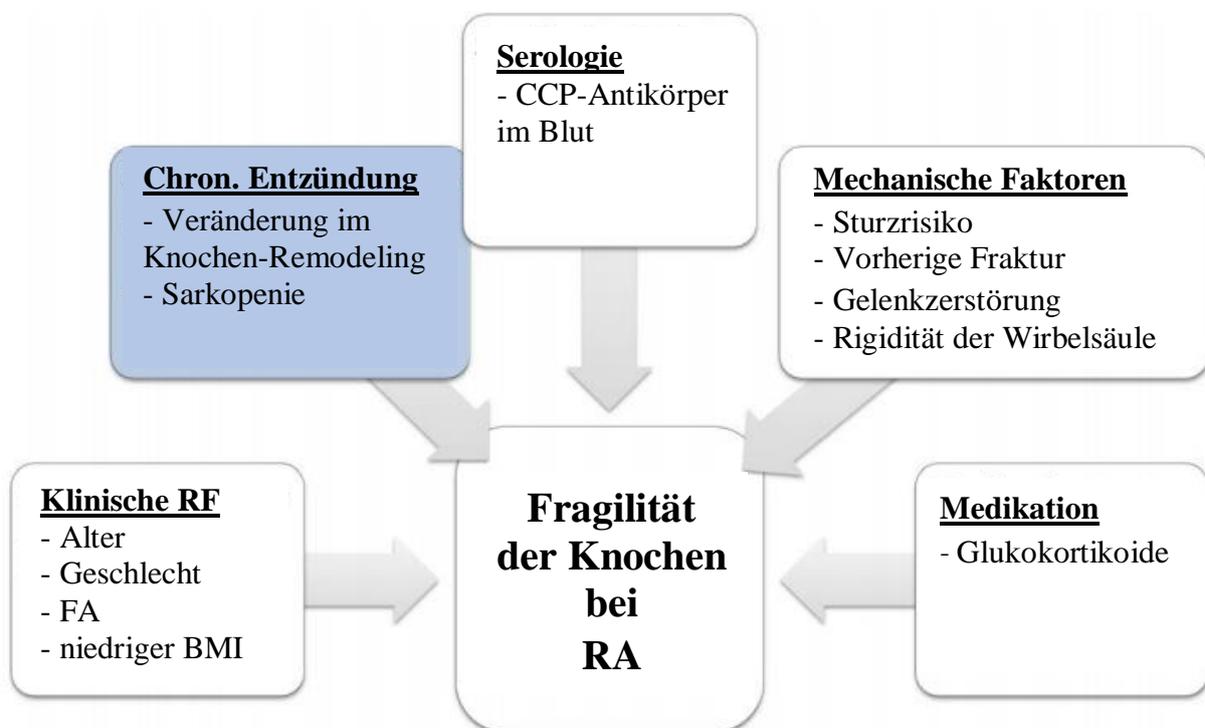
Durch eine Bestimmung der Knochendichte durch eine Magnetresonanztomografie (MRT) lassen sich pathologische Veränderungen früher entdecken als durch den DXA-Scan [71]. Das liegt daran, dass auch bei dieser Untersuchung nicht nur die Dichte des Knochens, sondern auch dessen Struktur und trabekulärer Aufbau abgebildet werden kann [64]. Eine kleine Studie von 2015 fand heraus, dass bei Patienten mit einer GIOP Verschlechterungen der Knochendichte früher erkannt wurden als bei einer DXA-Messung. Aufgrund des geringen Patientenkollektivs sind jedoch weitere Studien notwendig [72]. Allerdings sind diese Untersuchungen nicht breit verfügbar, dauern länger und sind mit deutlich höheren Kosten verbunden [64, 71].

2.5 Fragestellung

Die größte Gefahr einer Osteoporose ist das damit assoziierte erhöhte Frakturrisiko. Man geht davon aus, dass 30-50% der betroffenen Patienten eine Fraktur aufgrund der verminderten Knochendichte erleiden [60, 62]. Hadji et al. (2013) analysierten Daten einer deutschen Krankenkasse von 2006-2009 von Patienten mit Osteoporose und kamen zu dem Ergebnis, dass in diesem Zeitraum ca. 50% der Betroffenen eine Schenkelhalsfraktur erlitten [73]. Dies führt neben einer erhöhten Morbidität auch zu einer erhöhten Mortalität der betroffenen Personen [74]. Osteoporotische Frakturen kosten die USA ca. 16,3 Milliarden Euro pro Jahr, in Großbritannien sind es 1,9 Milliarden Euro, in der gesamten EU ca. 24,5 Milliarden Euro. Ein Drittel dieser Kosten entstehen durch Hüftfrakturen [74]. Aus Deutschland gibt es wenig aktuelle Zahlen. Konnopka et

al. (2009) extrapolierten ihre Daten zu direkten und indirekten Kosten von 2002 auf die Jahre 2020 und 2050 hoch. Ergaben sich 2002 noch 2,74 Milliarden Euro an direkten und 262 Millionen Euro an indirekten Kosten, so erwarten sie für das Jahr 2020 einen Anstieg auf 4,03 Milliarden Euro bzw. 349 Millionen Euro, für das Jahr 2050 sogar auf 6,51 Milliarden Euro bzw. 471 Millionen Euro [75].

Um osteoporotische Frakturen zu vermeiden, ist eine frühe Entdeckung sowie Behandlung vonnöten. Da Osteoporose keine Frühsymptome aufweist [76], ist es umso wichtiger, sie durch andere Parameter früh zu erkennen. Eine niedrige BMD ist eine Möglichkeit, um das Frakturrisiko vorauszusagen [77]. Allerdings besitzt er alleine nicht genug Aussagekraft, um ein allgemeines Screening zu rechtfertigen [78]. Vielmehr bedarf es eines sensitiveren Assessment-Tools, um zuverlässig das Frakturrisiko vorauszusagen [79]. Jedoch entwickeln nicht alle RA-Patienten eine GIOP und nicht bei allen Patienten mit einer GIOP kommt es zu einer osteoporotischen Fraktur. Eine manifeste GIOP ist abhängig von verschiedenen Faktoren, welche sich positiv oder negativ auf die Knochendichte und -struktur auswirken. Briot et al. (2017) haben daher verschiedene Risikofaktoren zusammengestellt, serologisch, klinisch, mechanisch, medikamentös oder krankheitsbedingt, (Abbildung 5), die im Zusammenspiel die Stabilität der Knochen bei RA-



Patienten negativ beeinflussen können und damit das Risiko einer GIOP erhöhen können [30].

Abbildung 5: Einflussfaktoren auf die Stabilität der Knochen von Patienten mit RA. CCP: zyklisches citrulliniertes Peptid; RF: Risikofaktor FA: Familienanamnese; BMI: Body Mass Index; RA: rheumatoide Arthritis. Modifiziert und übersetzt nach Briot et al. (2017) [30]

Auch die Arbeitsgruppe um Vis et al. (2013) erstellt in ihrer Studie ein Risikoprofil und schließt u.a. das Alter und Geschlecht der Patienten, eine positive Familienanamnese, einen niedrigen BMI, ein erhöhtes Sturzrisiko sowie Lifestyleeigenschaften wie Rauchen und Alkoholkonsum allgemeine Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose bzw. osteoporotischer Frakturen darin ein. Protektiv wirken u.a. eine ausreichende Ernährung sowie Versorgung mit Calcium und Vitamin D sowie regelmäßiger Sport. Sie gibt weiter an, dass RA-Patienten zusätzlich noch krankheitsspezifische Risikofaktoren aufweisen. Dazu gehören die chronische Entzündung, eine Immobilisation aufgrund von Schmerzen und Funktionsverlust sowie eine GKS-Therapie [48]. Die DVO-Leitlinie von 2017 identifiziert außerdem eine vorangegangene osteoporotische Fraktur, einen Vitamin D- und Calciummangel, einen erhöhten CRP-Wert und verschiedene Komedikationen zusätzlich zur RA-Therapie. Eine frühe protektive medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten oder eine Calcium- und Vitamin-D-Substitution wirken sich positiv aus [57]. Ein Zusammenspiel der negativen Faktoren in Abwesenheit der positiven macht es bei anfälligen Patienten wahrscheinlich, dass eine Osteoporose entsteht.

Zur Frakturprophylaxe ist bei gefährdeten Patienten neben einer Ausschaltung potentieller Risikofaktoren (mehr Bewegung bei Immobilität, Nikotinkonsum stoppen etc.) eine tägliche Vitamin D Zufuhr von 800-1000mg empfohlen. Eine Calciumsupplementierung mit 1000mg/d sollte bei nicht ausreichender oraler Zufuhr erwogen werden. Zur weiteren medikamentösen Therapie wird bei zutreffender Indikation nach einem Schema der DVO mit einem Bisphosphonat begonnen, bei Nichtanschlagen wird auf ein Biologicum eskaliert, in speziellen Fällen ist eine Hormontherapie indiziert. Der Therapieerfolg sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert und die Therapie gegebenenfalls angepasst werden [65].

Es gibt eine Diskrepanz zwischen den Erkenntnissen bezüglich neuer Therapiekonzepte zur Vorbeugung und Behandlung einer GIOP und der Umsetzung dieser bei den betroffenen Patienten. Bis zu $\frac{3}{4}$ der Patienten mit einer GIOP erhalten eine suboptimale Behandlung [45, 80]. Laut einer Studie von Massafra et al. (2013) aus Italien, in der 19 Osteoporose-Centren untersucht wurden, bekamen nur 27% der Patienten unter GKS-Therapie Vitamin D- und Calcium-Präparate und nur 39% erhielten eine antiresorptive Therapie [81]. Daher bedarf es sowohl eines Algorithmus zur Früherkennung der GIOP als auch Schulungen von Patienten und Ärzten zu den Risiken und der Therapie einer GIOP [45, 81]. Ein weiteres Problem ist, dass Studien dazu bis jetzt retrospektiv auf administrative Datenbanken der Krankenkassen oder des Staates zurückgreifen müssen, die nicht immer alle wichtigen Parameter gespeichert haben wie nicht klinisch auffällige Frakturen, welche bei einer GIOP am häufigsten vorkommen, das absolute Frakturrisiko oder den genauen

Therapieplan und -ablauf. Daher gibt es den Bedarf an vollständigen Datenbanken, die als Fokus die GIOP haben und alle relevanten Daten erheben [80–82]. Keller et al. (2017) publizierten, dass es nicht zu einem Rückgang des Frakturrisikos bei Osteoporose-Patienten gekommen sei trotz neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten. Sie schlussfolgern daher, dass eine Optimierung in der Anwendung dieser Erkenntnisse vonnöten sei [83].

Die Studie, auf der diese Arbeit aufbaut, hat es sich daher zum Ziel gesetzt, eine vollständige Datenbank mit allen klinisch relevanten Fakten aufzustellen, einschließlich etablierten Risikofaktoren, klinischen Untersuchungen, BMD sowie Laboruntersuchungen von Blut und Urin. Das Neue daran ist neben dem Umfang auch die Beschränkung der Patienten auf Menschen mit einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises, was diese Datenbank spezifischer macht als vorherige Arbeiten.

Das Ziel ist es, anhand der gesammelten Parameter eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer GIOP treffen zu können und bei Patienten mit hohem Risiko zeitnah ein geeignetes Therapiekonzept zu implementieren.

Die Fragestellungen dieser Dissertation sind daher:

1. Wie lässt sich der Effekt einer GKS-Therapie bezüglich der Entwicklung einer GIOP quantifizieren?
2. Welche Parameter können prognostisch herangezogen werden, um die Früherkennung einer GIOP zu erleichtern und so einen möglichst schnellen Therapiebeginn zu ermöglichen?

3. Methodik

3.1 Aufbau und Ablauf der zugrundeliegenden Studie

3.1.1 Aufbau der Studie

Die vorliegende Arbeit beruht auf einem Datensatz, welcher im Rahmen der Studie „Aufbau einer wissenschaftlichen Biodatenbank für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und Glukokortikoid-induzierter Osteoporose (GIOP)“ unter der Leitung von Prof. Dr. Frank Buttgerit in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité Mitte erhoben wurde. Die Auswahl sowie der Einschluss der Probanden erfolgte durch Ärzte der rheumatologischen Ambulanz Charité Mitte sowie ausgebildete Study Nurses. Die eingeschlossenen Probanden stammten aus dem ambulanten Bereich oder der stationären Versorgung der Charité.

Aufnahmekriterien waren:

- Patienten mit einer Diagnose einer chronisch entzündlich-rheumatischen Erkrankung
- Patienten, die bereits eine GKS-Therapie erhalten oder Patienten, bei denen der Beginn einer neuen GKS-Therapie erwartet werden konnte
- Patienten, die nach DVO Leitlinien die Osteoporose- und Knochenstoffwechselsprechstunde besuchten oder die aus der Charité in diese Sprechstunde überwiesen wurden für eine Diagnose, Behandlung oder Follow-Up-Untersuchung
- Die Fähigkeit, die Patienteninformationen zu verstehen
- Zustimmung an der Teilnahme am Projekt sowie an der Speicherung der erhobenen Daten

Ausschlusskriterien waren:

- Hämoglobin < 10 mg/l
- Postmenopausale Frauen ohne eine chronisch entzündlich-rheumatische Erkrankung
- Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und/oder Drogen
- Schwere, psychische Erkrankungen, welche das Verständnis über den Projektplan oder das Studienprotokoll einschränkten (Personen, die unfähig waren, ihr Einverständnis zu geben)
- Schwangere oder stillende Patientinnen
- Patienten, die aus irgendeinem Grund nicht in der Lage waren, ihr Einverständnis zu geben
- Strafgefangene und alle Personen, die in ein Institut eingewiesen worden sind aufgrund einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung

Am 31.05.2017 wurde der Datensatz der Autorin dieser Arbeit übergeben. Zu diesem Zeitpunkt hatten 207 der Patienten aus der Datenbank eine RA. Diese bilden das Patientenkollektiv dieser Dissertation. Die Probanden waren durchschnittlich 63,5 (\pm 12,9) Jahre und hatten einen BMI von 27,8 (\pm 5,6). 80,2% waren weiblich, 39,6% besaßen eine Pflegestufe und 63,8% waren dem seropositiven Typ der RA zuzuordnen.

3.1.2 Ablauf der Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde im Rahmen der zugrundeliegenden Studie von geschultem Fachpersonal durchgeführt. Den Patienten wurden dabei zunächst die Patienteninformationen sowie mehrere Fragebögen ausgehändigt. Diese sind dieser Arbeit als Anhang 1 und 2 beigelegt². Danach erfolgte in der GIOP-Sprechstunde eine körperliche Untersuchung, der DXA-Scan sowie eine Probenentnahme von Blut und Urin.

Folgende Fragebögen wurden verwendet:

- Erfassungsbogen der Rh-GIOP-Sprechstunde mit für Osteoporose typischen Risikofaktoren
 - zugrundeliegende rheumatische Erkrankung, Komorbiditäten, Familienanamnese, gynäkologische Anamnese
 - Bisherige Frakturen, Frakturheilungsstörungen, Frakturen ohne adäquates Trauma
 - Lebensstil und Ernährung, Nikotin- und Alkoholabusus, körperliche Aktivität
 - Größenverlust und Sturzrisiko
 - Schmerzen besonders im Bereich der Wirbelsäule
 - Aktuelle Medikation sowie GKS-Kumulativedosis
- SF-36 (short form health survey) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- HAQ (Health assessment questionnaire) zur Einschätzung der Alltagskompetenz
- VAS (visuelle Analogskala) zur Angabe der aktuellen Schmerzen

Zu den in Blut und Urin untersuchten Parametern gehörten:

² Es wurde nur der Erfassungsbogen der RH-GIOP-Sprechstunde angehängt. Bei den anderen verwendeten Fragebögen handelt es sich um standardisierte, im klinischen Alltag eingesetzte Assessment Tools.

- Differentialblutbild inklusive Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid
- Kreatinin, Harnsäure, ALAT, ASAT, gamma-GT, AP
- Spezielle Knochenparameter, individuell nach Indikation mit Vitamin D, Ostase, Parathormon, Osteocalcin, Östrogen
- Entzündungsparameter CRP, IL-6 und TNF-alpha
- Urin-Stix
- Crosslinks als Zeichen des Knochenabbaus

Es folgte eine orientierende körperliche Untersuchung mit Bestimmung der Körpergröße und des aktuellen Gewichts. Im Anschluss wurde der Rücken des Patienten zunächst auf Deformitäten wie Skoliose oder für Osteoporose typische Veränderungen wie das Tannenbaumphänomen inspiziert und im Anschluss auf Druck-, Stauchungs- oder Klopfschmerz untersucht.

Anschließend erfolgte ein Assessment des Gleichgewichts und Sturzrisikos durch drei kurze Tests: Beim chair-rising-Test wird der sitzende Patient aufgefordert, die Arme vor der Brust zu verschränken und so schnell wie möglich 5mal vom Stuhl aufzustehen, ohne die Arme zur Hilfe zu nehmen. Beträgt die Dauer über 11 Sekunden, ist mit einem erhöhten Sturzrisiko zu rechnen. Die Aufgabe im Stand-(Timed) -Up-and-Go-Test ist es, die Arme vor der Brust zu verschränken, dann aufzustehen, 3 Meter zu gehen, sich umzudrehen und wieder hinzusetzen. Dauert diese Übung länger als 10 Sekunden, so ist mit einem mit der Dauer zunehmend steigenden Sturzrisiko zu rechnen. Der Tandemstand verlangt vom Patienten, einen Fuß direkt in eine Linie vor den anderen zu stellen und in dieser Position 10 Sekunden zu verharren.

Daraufhin folgte die Knochendichtemessung. Als repräsentative Bereiche der Knochendichte des gesamten Skeletts wurden beide Hüften sowie die Lendenwirbelsäule gemessen. Der Patient legte sich auf dem Rücken auf die Untersuchungsfläche. Zur Aufnahme der Hüftgelenke wurde ein Platzkeil zwischen den Beinen des Patienten platziert und alle metallischen Gegenstände sowie die Hände aus dem Messbereich entfernt. Zunächst wurde jedes Femur einzeln in Innenrotation gemessen. Als nächstes wurde zur Messung der Lendenwirbelsäule ein 40cmx50cm großer Würfel verwendet, der unter die Unterschenkel geschoben wird und so eine Beugung der Knie um 90 Grad bewirkt, welche eine Lendenlordose ausgleicht. Die Arme wurden neben den Körper außerhalb des Messbereichs gelegt. Die Messposition aller drei Messungen wurde individuell größenjustiert bei jedem Patienten ermittelt.

Im verbundenen Computerprogramm wurde die ermittelte Knochendichte mit einer Referenzgruppe, bestehend aus jungen, gesunden Frauen oder Männern, verglichen. Das Ergebnis wurde in einem Diagramm mit drei farblich unterschiedlichen Bereichen dargestellt. Der grüne Bereich signalisierte einen knochengesunden Befund, befand sich das Ergebnis im gelben Bereich, konnte von einer Osteopenie gesprochen werden, im roten Bereich von einer Osteoporose. Bei Follow-Up-Patienten wurde die Entwicklung der Knochendichte bei der Interpretation mitberücksichtigt.

Die Ergebnisse des DXA-Scans wurden direkt im Anschluss mit dem Patienten besprochen, woraufhin unter Berücksichtigung der aktuellen DVO-Leitlinien sowie des individuellen Risikoprofils des Patienten über den Beginn oder die Fortführung einer Therapie entschieden werden konnte.

3.2 DXA-Scan-Verfahren

Die Knochendichtemessung wurde in dieser Studie als Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) durchgeführt, auch Densitometrie genannt. Das DXA-Verfahren beruht wie die herkömmliche Röntgenaufnahme auf der ungleichen Absorption der Röntgenstrahlung in unterschiedlichen Gewebetypen des Körpers, abhängig von Dichte, Strecke und Ordnungszahl, allerdings werden hierbei zwei von der Energie her verschieden starke Röntgenquellen eingesetzt [84]. Da so für jeden Messpunkt zwei Werte existieren, kann das Programm aufgrund der unterschiedlichen Schwächung zwischen verschiedenen Geweben unterscheiden. Je größer der Dichteunterschied, desto besser ist er zu erkennen. So kann z.B. Weichteilgewebe leichter herausgerechnet werden. Die Stärke der Strahlung ist bei dieser Untersuchung sehr niedrig dosiert, ca. 30-35 μGy , sodass es laut Hersteller keiner Schutzkleidung für Patient oder Untersucher bedarf [85].

In dieser Studie wurde mit dem Gerät DF+ 15629 Lunar Prodigy des Herstellers General Electric Healthcare gearbeitet. Es setzte sich aus einer Patientenliege und einem halbkreisförmigen Arm, der je nach Untersuchung eine andere Stellung einnehmen kann, zusammen.

3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 Deskriptive Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm „IBM SPSS Statistics 24“ mit einer Charité-Lizenz durchgeführt.

Der Datensatz beinhaltete Informationen von 207 Patienten. Bei 205 davon wurden Knochendichtemessungen durchgeführt. Bei den beiden fehlenden Patienten war die medizinische Indikation für eine Messung nicht gegeben. Bei einem Patienten war der Grund, dass eine solche Untersuchung in einem anderen Haus weniger als 1 Jahr zuvor bereits durchgeführt worden war. Im anderen fehlenden Fall hatte der Patient eine Wirbelsäulenfehlstellung sowie Metallimplantate, was die Ergebnisse des DXA-Scans unbrauchbar gemacht hätte, sodass davon abgesehen wurde.

Für die Analyse wurde aus den drei gemessenen Gebieten der niedrigste Knochendichtewert als T-Wert ermittelt, da dieser für die Diagnose relevant ist [38]. Daraufhin wurden diese Werte auf eine Normalverteilung überprüft. Da dies nicht der Fall war, wurden für die weitere Auswertung nicht-parametrische Tests verwendet.

Daraufhin wurden anhand dieser T-Werte nach Einteilung der WHO [86] drei Gruppen gebildet:

- T-Score: $< -2,5$ → Osteoporose-Gruppe
- T-Score: $-2,5$ bis -1 → Osteopenie-Gruppe
- T-Score: > -1 → Normal-Gruppe

Anschließend wurden die in der Studie erhobenen Parameter auf signifikante Verteilungsunterschiede zwischen den gebildeten Gruppen untersucht. Bei der Betrachtung von Variablen mit einem metrischen Skalenniveau wurde zur Untersuchung aller drei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet, beim Vergleich jeweils zweier Gruppen der Man-Whitney-U-Test. Bei der Betrachtung von Variablen mit einem kategorialen Skalenniveau wurde sowohl beim Vergleich aller drei als auch beim Vergleich von zwei Gruppen der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Ergebnisse mit einem $p \leq 0,01$ wurden als hochsignifikant gewertet, Ergebnisse mit $0,05 \geq p \geq 0,1$ wurden als Trend bezeichnet. Da es sich um eine explorative Datenanalyse handelte, wurde keine Korrektur im Sinne einer Signifikanzniveau-Anpassung nach Bonferroni vorgenommen.

3.3.2 Regressionsanalyse

Ziel einer Regressionsanalyse ist es, diejenigen signifikanten Variablen herauszufiltern, die tatsächlich einen Verteilungsunterschied zwischen den Gruppen darstellen und nicht als sogenannte „Confounder“ fungieren. Confounder sind Variablen, die mit anderen untersuchten Variablen interagieren und damit Störfaktoren darstellen, da sie fälschlicherweise signifikant erscheinen, obwohl dieses Ergebnis teilweise auf andere Variablen zurückzuführen ist [87]. Es ist zu beachten, dass dem Modell nicht zu viele (overfitting) oder zu wenige (underfitting) Variablen

hinzugefügt werden dürfen, da das die Ergebnisse verfälscht [87]. Die Variablen, welche im aufgestellten Modell signifikant waren, können eine Aussage über die Zugehörigkeit eines Probanden zu einer der drei Gruppen treffen. Dabei betrachtet man den sog. Regressionskoeffizienten (β). Bezogen auf diese Arbeit kann dieser wie folgt interpretiert werden: Vergleich man kategoriale Variablen, so sagte ein positives β aus, dass, wenn diese Ausprägung der Variablen vorkam, es für die Patienten wahrscheinlicher war, der Osteoporose- oder Osteopenie-Gruppe anzugehören als der Vergleichskategorie (in dieser Arbeit immer die Normal-Gruppe). Bei einer linearen Variablen zeigte ein positives β bei zunehmender Patienteneigenschaft (Alter, BMI) eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, zu der Osteoporose-Gruppe oder Osteopenie-Gruppe zu gehören, [87].

Die Variablen, bei denen sich in der deskriptiven Statistik ein signifikanter Verteilungsunterschied zeigte, wurden zunächst auf Korrelationen nach Spearman und Multikollinearität überprüft.

Daraufhin wurde aus den korrelierenden Variablen zunächst ein Modell für alle drei Gruppen durch eine multinomiale Regression erstellt. Dabei bildeten die eingeteilten Gruppen die abhängige Variable und die anderen Variablen die unabhängigen. Die Referenzkategorie war die Normal-Gruppe. Eingeschlossen wurden diejenigen Variablen, welche sich bereits in der deskriptiven Statistik als signifikant gezeigt hatten und welche nicht mit anderen eingeschlossenen Variablen im Sinne eines Confounders interagierten. Folgende Variablen wurden in das Modell aufgenommen: Alter, BMI, Pflegestufe, BWK-Fraktur, Vitamin-D-Spiegel, Größenverlust, Etanercept sowie Bisphosphonate-Einnahme.

Anschließend wurde ein binomiales Modell erstellt, welches nur die Gruppen „Osteoporose“ und „Normal“ miteinander verglich. Die Referenzkategorie war die Normal-Gruppe. Folgende Variablen wurden nach den im ersten Modell angewendeten Kriterien in das Modell aufgenommen: Alter, BMI, Pflegestufe, Vitamin-D-Spiegel, Bisphosphonate-Einnahme sowie BWK-Fraktur.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik/Gruppenvergleich

Nach der Aufteilung der Patienten in drei Gruppen folgte eine Untersuchung auf Verteilungsunterschiede zunächst aller drei Gruppen gemeinsam, dann jeweils zweier Gruppen unter Verwendung der statistisch angemessenen Tests (Kapitel 3.3). Zeigten sich während der Datenanalyse bei einer kategorialen Variablen mit mehr als 2 Ausprägungen signifikante Unterschiede in den Gruppen, so wurden noch die einzelnen Ausprägungen dieser Variablen betrachtet. Aufgrund der hohen Anzahl der untersuchten Parameter werden hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nur signifikante Ergebnisse durch Abbildungen dargestellt sowie diejenigen Negativergebnisse, die für die Fragestellung der Dissertation unmittelbar relevant sind. Eine vollständige Liste der untersuchten Parameter lässt sich dem Anhang entnehmen (Anhang 3). Dort sind auch die genauen Signifikanzen der Ergebnisse abgebildet.

Da zum Zeitpunkt der Datenübergabe noch nicht alle Daten von ihrer Papierform in die Datenbank übertragen worden waren, gab es nicht bei allen erhobenen Variablen vollständige Daten aller Patienten. Außerdem machten nicht alle Patienten zu jeder Frage Angaben. Dies kann durch die teilweise sensible Natur einiger Fragen erklärt werden. Da jedoch bis auf den Punkt „Einkommen“, bei dem nur von 62,0% der Patienten Daten vorliegen, Angaben von über 80% der Patienten vorhanden sind, konnte die statistische Auswertung durchgeführt werden.

Es wurde daher nur mit den vorhandenen Daten statistisch gerechnet und die Ergebnisse spiegeln teilweise nicht das gesamte Patientenkollektiv wider. Die im Text genannten prozentualen Angaben beziehen sich daher jeweils auf die vorhandenen Daten der entsprechenden Variable bzw. Ausprägung. Die Anzahl der auswertbaren Fälle wurde jeweils angegeben.

4.1.1 Allgemeine Charakteristika

Die drei gebildeten Gruppen (siehe Abschnitt 3.3) wurden in der Tabelle 2 anhand ihrer allgemeinen Charakteristika dargestellt. Zur besseren Übersicht wurde der Osteoporose-Gruppe auf jeder Abbildung die Farbe Rot, der Osteopenie-Gruppe die Farbe Gelb und der Normal-Gruppe die Farbe Grün zugeordnet.

Das untersuchte Kollektiv bestand aus $n=205$ Patienten. Die Osteopenie-Gruppe bildete mit 102 Patienten 49,8% des Kollektivs, danach folgte die Normal-Gruppe mit 63 Patienten (30,7%) und die Osteoporose-Gruppe mit 40 Patienten (19,5%). In allen drei Gruppen waren ca. 80% der Patienten weiblich und 20% männlich, sodass sich kein signifikanter Unterschied der

Geschlechterverteilung gezeigt hat (♀/♂: Osteoporose-Gruppe: 82,5%/17,5%; Osteopenie-Gruppe: 79,4%/20,6%; Normal-Gruppe: 79,4%/20,6%).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Altersvergleich aller Gruppen ($p=0,02$, Abbildung 6). Die Osteoporose-Gruppe wies einen Altersdurchschnitt von $68,9 \pm 11,6$ auf, die Osteopenie-Gruppe von $63,7 \pm 12,3$ und die Normal-Gruppe von $59,3 \pm 13,5$. Es konnte signifikant bewiesen werden, dass die Knochendichte in dieser Kohorte mit zunehmendem Alter geringer war. Dieses galt sowohl für den Vergleich aller Gruppen als auch für den Zweier-Gruppenvergleich, wobei sich die Osteoporose- sowie die Normal-Gruppe am stärksten voneinander unterschieden (Osteoporose- vs. Osteopenie-Gruppe: $p= 0,049$; Osteopenie- vs. Normal-Gruppe: $p= 0,023$; Osteoporose vs. Normal: $p= 0,001$).

Die Patienten der Osteoporose-Gruppe hatten mit $25,2 \pm 4,8$ den niedrigsten BMI aller Gruppen, die der Normal-Gruppe mit $30,5 \pm 5,6$ den höchsten. Die Osteopenie-Gruppe befand sich mit $27,1 \pm 5,0$ dazwischen (Abbildung 7). Dieser sichtbare Unterschied konnte als statistisch signifikant bestätigt werden, sowohl beim Vergleich aller Gruppen ($p<0,001$) als auch jeweils zweier Gruppen miteinander (Osteoporose- vs. Osteopenie-Gruppe: $p=0,026$; Osteopenie- vs. Normal-Gruppe: $p<0,001$; Osteoporose- vs. Normal-Gruppe: $p<0,001$).

Im untersuchten Patientenkollektiv hatte der Typ der rheumatoiden Arthritis keinen signifikanten Einfluss auf die Knochendichte. Das Verhältnis der RA-Subtypen „Seropositiv“ und „Seronegativ“ war mit ca. 2:1 in allen drei Gruppen nahezu identisch (Osteoporose-Gruppe: 62,5%/37,5%; Osteopenie-Gruppe: 63,7%/36,3%; Normal-Gruppe: 63,5%/36,5%).

Tabelle 2: Charakteristika der eingeteilten Gruppen. n oder Durchschnitt \pm SD, je nach Skalenniveau, für Geschlecht, Alter, BMI, Pflegebedürftigkeit und Typ der RA

Parameter	Osteoporose	Osteopenie	Normal
N (%)	40(19,5)	102(49,8)	63(30,7)
Geschlecht, n (%) ♀ / ♂	33(82,5) / 07(17,5)	81(79,4) / 21(20,6)	50(79,4) / 13(20,6)
Alter in Jahren	68,9 \pm 11,6	63,7 \pm 12,3	59,3 \pm 13,5
BMI in kg/m ²	25,2 \pm 4,8	27,1 \pm 5,0	30,5 \pm 5,6
Typ der RA, n (%)			
- Seropositive RA	25(62,5)	65(63,7)	40(63,5)
- Seronegative RA	15(37,5)	37(36,3)	23(36,5)

n=205

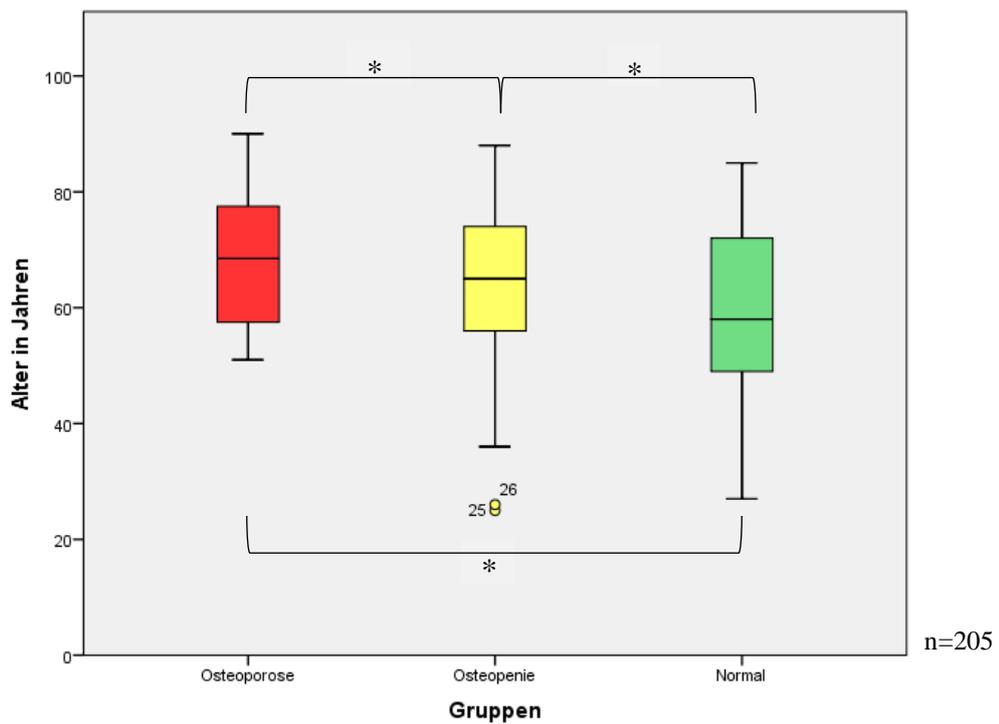


Abbildung 6: Altersvergleich der Patienten. x-Achse: Alter in Jahren, y-Achse: eingeteilte Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. * Δ p<0,05

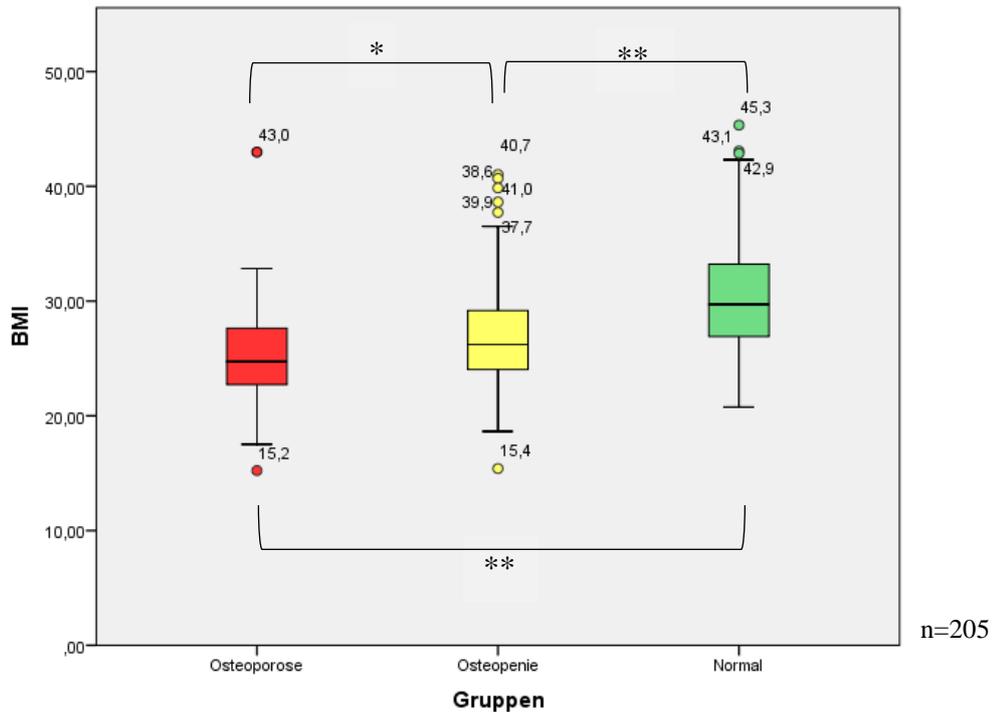


Abbildung 7: BMI-Verteilung der Patienten. x-Achse: BMI, y-Achse: eingeteilte Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. * $\Delta p < 0,05$; ** $\Delta p < 0,01$

4.1.2 Glukokortikoid-Einnahme

Die Angaben zu GKS-Einnahme und Dosis sind in Tabelle 3 abgebildet.

196 Patienten hatten in ihrem Leben bereits GKS verschrieben bekommen, die übrigen 9 Patienten nicht. Betrachtete man die Kumulativdosis in mg in absoluten Zahlen, so wiesen die Patienten der Osteopenie-Gruppe die größte Kumulativdosis pro Kopf auf ($16.227,1 \pm 18.215,3$). Die Werte der Osteoporose-Gruppe ($13.865,4 \pm 17.630,0$) und Normal-Gruppe ($13.805,5 \pm 16.521,7$) hingegen waren niedriger und lagen nah beieinander. Es konnte in diesem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Menge an eingenommenen GKS und den untersuchten Gruppen, eingeteilt nach Knochendichte, festgestellt werden ($p=0,675$, $H=0,786$, $df=2$). Auch beim Vergleich von jeweils zwei Gruppen untereinander zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Osteoporose- vs. Osteopenie-Gruppe: $p=0,534$; Osteopenie- vs. Normal-Gruppe: $p=0,911$; Osteoporose- vs. Normal-Gruppe: $p=0,700$).

Wurde die GKS-Kumulativdosis in Dosisbereiche eingeteilt (Abbildung 8), so zeigten sich teilweise hochsignifikante Unterschiede. Das Merkmal mit der häufigsten Ausprägung bei allen Gruppen war eine Kumulativdosis von $>10g$ (Osteoporose-Gruppe: 42,1%; Osteopenie-Gruppe: 49,5%; Normal-Gruppe: 44,3%). Die Osteopenie-Gruppe war in diesem Bereich signifikant häufiger vertreten als die Osteoporose- und die Normal-Gruppe (Osteoporose- vs. Osteopenie-

Gruppe: $p < 0,001$; Osteopenie- vs. Normal-Gruppe: $p = 0,015$). Zwischen der Osteoporose- und der Normal-Gruppe zeigte sich ein Trend ($p = 0,093$).

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhielten 163 Patienten GKS unterschiedlicher Dosierung: 77,5% der Osteoporose-Gruppe, 80,4% der Osteopenie-Gruppe und 79,4% der Normal-Gruppe. Der Vergleich aller Gruppen zeigte bei Betrachtung der Durchschnittswerte (Osteoporose-Gruppe: $6,5 \text{ mg/d} \pm 5,8$; Osteopenie-Gruppe: $6,6 \text{ mg/d} \pm 7,3$; Normal-Gruppe: $6,0 \text{ mg/d} \pm 7,5$) keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,288$). Auch die Vergleiche von jeweils zwei Gruppen bestätigten dieses (Osteoporose- vs. Osteopenie-Gruppe: $p = 0,602$; Osteoporose- vs. Normal-Gruppe: $p = 0,521$). Nur zwischen der Osteopenie- und der Normal-Gruppe zeichnete sich ein schwacher Trend ab ($p = 0,093$). Die Patienten der Osteopenie-Gruppe erhielten dementsprechend tendenziell eine höhere GKS-Dosis als die der Normal-Gruppe. Betrachtete man die einzelnen Dosisbereiche (Abbildung 9), so ließen sich einige signifikante Unterschiede erkennen.

Hervorzuheben sind folgende Ergebnisse: Dem Dosisbereich $2,5 \text{ mg/d} - < 5 \text{ mg/d}$ waren 25,8% der Osteoporose-Gruppe, 20,7% der Osteopenie-Gruppe und 22,0% der Normal-Gruppe zuzuordnen, wobei sich zwischen der Osteoporose- und der Osteopenie-Gruppe ein Trend erkennen ließ ($p = 0,072$). Aus allen drei Gruppen waren die meisten Patienten der Dosis $5 \text{ mg/d} - 10 \text{ mg/d}$ zuzuordnen (Osteoporose-Gruppe: 38,7%; Osteopenie-Gruppe: 45,1%; Normal-Gruppe: 46,0%). Dabei zeigte sich in der Auswertung ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der Osteoporose- und der Osteopenie-Gruppe ($p < 0,001$) sowie ein Trend zwischen der Osteoporose- und der Normal-Gruppe ($p = 0,063$).

Tabelle 3: Glukokortikoid-Einnahme. Angaben in absoluten Zahlen \pm SD bzw. Anzahl und prozentualer Anteil in den jeweiligen Gruppen

Parameter	Osteoporose	Osteopenie	Normal	N
GKS-Kumulativdosis in mg, $\bar{x} \pm$ SD	13.865,4 \pm 17.630,0	16.227,1 \pm 18.215,3	13.805,5 \pm 16.521,7	196
GKS-Kumulativdosis in mg, n (%)				196
- <1000				
- 1000 - 5000	04(10,5)	05(05,2)	03(04,9)	
- 5000 - 10000	13(34,2)	27(27,8)	20(32,8)	
- >10000	05(13,2)	17(17,5)	11(18,0)	
	16(42,1)	48(49,5)	27(44,3)	
Aktuelle GKS-Dosis in mg, $\bar{x} \pm$ SD	6,5 \pm 5,8	6,6 \pm 7,3	6,0 \pm 7,5	163
Aktuelle GKS-Dosis in mg/d, n (%)				163

- n (%)	31(77,5)	82(80,4)	50(79,4)	
- < 2,5	04(12,9)	08(9,8)	10(20,0)	
- 2,5 - <5	08(25,8)	17(20,7)	11(22,0)	
- 5 - <10	12(38,7)	37(45,1)	23(46,0)	
- 10 - <20	01(03,2)	09(11,0)	/	
> 20	06(19,4)	11(13,4)	06(12,0)	

Abkürzungen: GKS: Glukokortikoide; SD: Standardabweichung

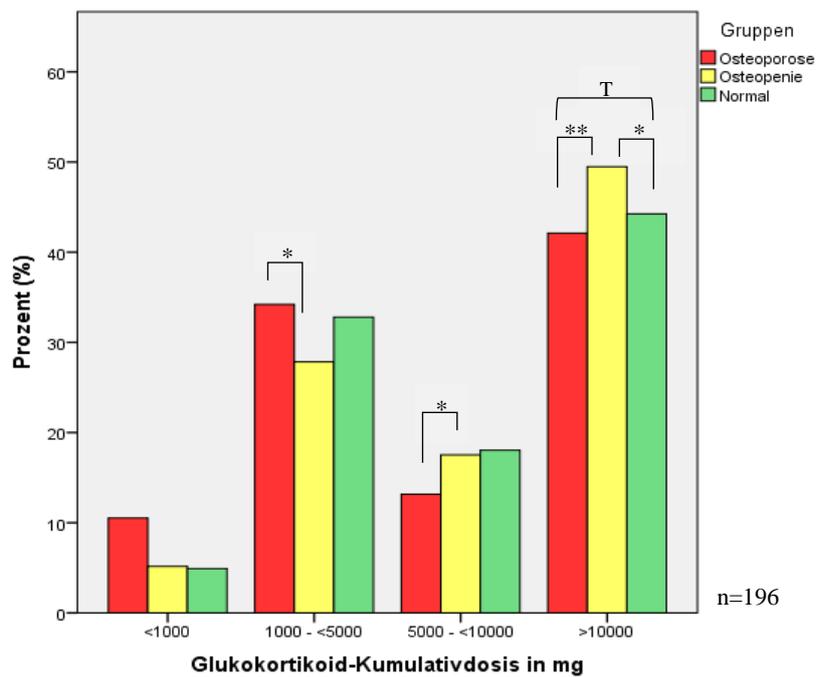


Abbildung 8: Glukokortikoid-Kumulativdosis der Patienten, eingeteilt in Dosisbereiche. x-Achse: Anteil der Patienten eine Gruppe in %, y-Achse: eingeteilte Bereiche. Clustervariable: T-Score.
 $* \triangleq p < 0,05$; $** \triangleq p < 0,01$; $T \triangleq 0,05 \geq p \leq 0,1$

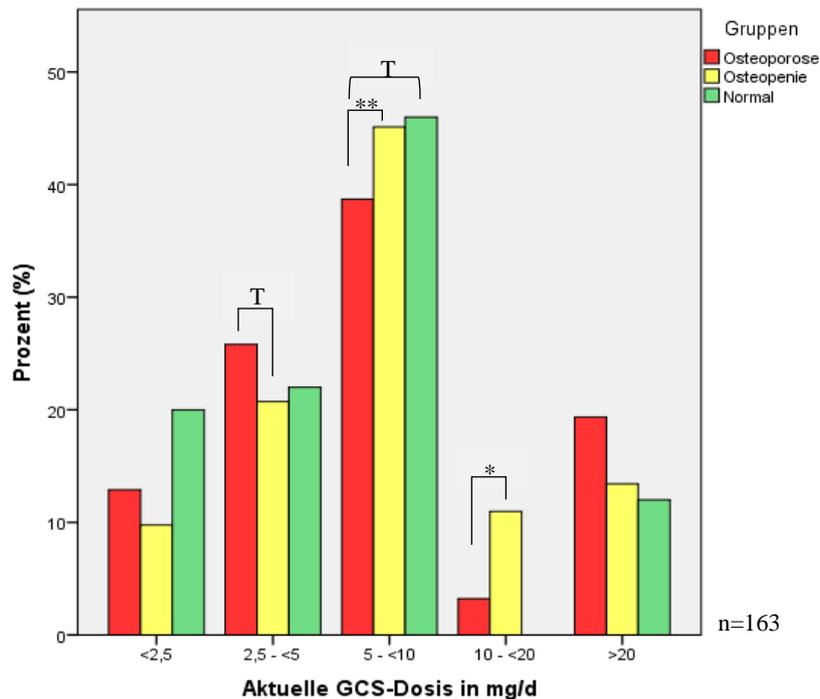


Abbildung 9: Aktuelle GKS-Dosis der Patienten, eingeteilt in Dosisbereiche. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: eingeteilte Bereiche. Clustervariable: T-Score. * $\triangleq p < 0,05$; ** $\triangleq p < 0,01$; T $\triangleq 0,05 \geq p \leq 0,1$

4.1.3 Soziodemographische und sozioökonomische Charakteristika

Aus der Tabelle 4 lassen sich die sozioökonomischen Charakteristika der Patienten entnehmen. 64,5% der Patienten mit Osteoporose hatten eine Pflegestufe, während es bei den beiden anderen Gruppen 41,9% (Osteopenie-Gruppe) bzw. 45,5% (Normal-Gruppe) waren (n=172; Abbildung 10). Im Gesamtgruppenvergleich zeigte sich statistisch ein leichter Trend (p=0,092), im Vergleich der Osteoporose- und der Osteopenie-Gruppe ein signifikanter Unterschied (p=0,03). Ein Trend ließ sich auch im Vergleich der Osteoporose- und der Normal-Gruppe erkennen (p=0,089).

Betrachtet man den Familienstand (n=192; Abbildung 11), so befinden sich die Mehrheit der Patienten in allen Gruppen in einer Partnerschaft/Ehe (Osteoporose-Gruppe: 56,4%; Osteopenie-Gruppe: 70,7%; Normal-Gruppe: 54,1%). Dabei leben signifikant mehr Patienten der Osteopenie-Gruppe in einer Partnerschaft/Ehe als die der Osteoporose-Gruppe (p<0,001) und der Normal-Gruppe (p=0,001) Mit 24,6% gab es in der Normal-Gruppe die meisten Alleinstehenden, dieser Prozentsatz unterschied sich signifikant von dem der Osteoporose-Gruppe (p=0,05; zum Vgl.: Osteoporose-Gruppe: 15,4%; Osteopenie-Gruppe: 8,7%). In der Osteoporose-Gruppe war der

Anteil der Verwitweten mit 23,0% am höchsten (zum Vgl.: Osteopenie-Gruppe: 13,0%; Normal-Gruppe: 9,8%). Dieser observierte Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurden bei der Variablen „Einkommen“ (n=127; Abbildung 12) die beiden Ausprägungen „2500-4000 Euro“ und „>4000Euro“ zusammengefasst zu „>2500Euro“. Ein signifikant höherer Anteil der Patienten der Normal-Gruppe verdiente <1000 Euro (Osteoporose- vs. Normal-Gruppe: p=0,012; Osteopenie- vs. Normal-Gruppe: p=0,028). 50% der Patienten der Osteoporose-Gruppe verdienten zwischen 1000 und 2500 Euro, 58,2% der Osteopenie-Gruppe und 7,5% der Normal-Gruppe. Zwischen der Osteopenie- und der Normal-Gruppe zeigte sich dabei ein signifikanter Verteilungsunterschied (p=0,01).

Bei der Betrachtung der Berufstätigkeit (n=181; Abbildung 13) war die Mehrheit aller Probanden berufstätig (Osteoporose-Gruppe:72,2%; Osteopenie-Gruppe: 65,9%; Normal-Gruppe: 59,3%). Die Osteoporose-Gruppe verfügte mit 8,4% über den größten Anteil an Rentnern (zum Vgl.: Osteopenie-Gruppe: N/A; Normal-Gruppe: 3,7%). Mit 19,4 % im Vergleich zu 34,1% der Osteopenie-Gruppe und 37,0% der Normal-Gruppe war ein signifikant niedrigerer Anteil der Patienten der Osteoporose-Gruppe arbeitssuchend (Osteoporose- vs. Osteopenie-Gruppe: p<0,001; Osteoporose- vs. Normal-Gruppe: p=0,012). Die anderen Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

In der Osteoporose-Gruppe war der am häufigsten erlangte Bildungsgrad (n=174; Abbildung 14) der Hauptschulabschluss (40,6%), in der Osteopenie-Gruppe der Hochschulabschluss (33,0%) und in der Normal-Gruppe eine abgeschlossene Lehre (35,2%). Beim Vergleich der Gruppen untereinander zeigte sich sowohl bei Betrachtung der Osteoporose- und der Normal-Gruppe (p=0,085) als auch bei der Osteoporose- und der Osteopenie-Gruppe (p=0,022) ein linearer Trend, der aussagte, dass weniger Patienten der Osteoporose-Gruppe einen höheren Abschluss erlangten als die der anderen Gruppen.

Tabelle 4.: Sozioökonomische Charakteristika der Gruppen. Die Spalte n gibt an, wie viele Probanden Angaben gemacht haben. Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil einer Ausprägung innerhalb der jeweiligen Gruppe

Parameter	Osteoporose	Osteopenie	Normal	n
Pflegestufe, n (%)	20(64,5)	36(41,9)	25(45,5)	172
Familienstand, n (%)				192
- alleinstehend	06(15,4)	08(08,7)	15(24,6)	
- verheiratet/ Partnerschaft	22(56,4)	65(70,7)	33(54,1)	
- geschieden	02(05,1)	07(07,6)	07(11,5)	
- verwitwet	09(23,0)	12(13,0)	06(09,8)	

Einkommen, n (%)				127
- <1000€	07(35,0)	18(26,9)	20(50,0)	
- 1000€ - 2500€	10(50,0)	39(58,2)	15(37,5)	
- > 2500€	03(15,0)	10(14,9)	05(12,5)	
Berufstätigkeit, n (%)				181
- arbeitssuchend	07(19,4)	31(34,1)	20(37,0)	
- berufstätig	26(72,2)	60(65,9)	32(59,3)	
- berentet	03(08,4)	/	02(03,7)	
Bildungsgrad, n (%)				174
- kein	/	02(02,3)	02(03,7)	
- Hauptschule/Realschule	13(40,6)	17(19,3)	11(20,4)	
- Fachhochschulreife	03(09,4)	06(06,8)	03(05,5)	
- abgeschlossene Lehre	09(28,1)	25(28,4)	19(35,2)	
- Hochschulreife	/	01(01,1)	/	
- Hochschulabschluss	06(18,6)	29(33,0)	12(22,2)	
- Meisterausbildung	/	06(06,8)	05(09,3)	
- Promotion	01(03,1)	02(02,3)	02(03,7)	

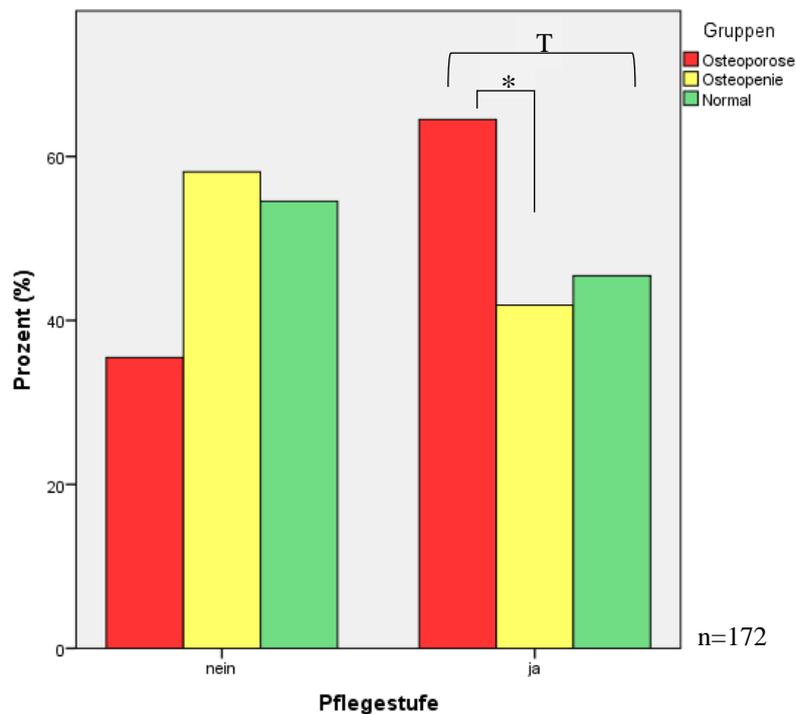


Abbildung 10: Pflegebedarf der Patienten. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: Pflegestufe ja/nein, Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal; * $\Delta p \leq 0,05$, T $\Delta 0,05 \geq p \leq 0,1$

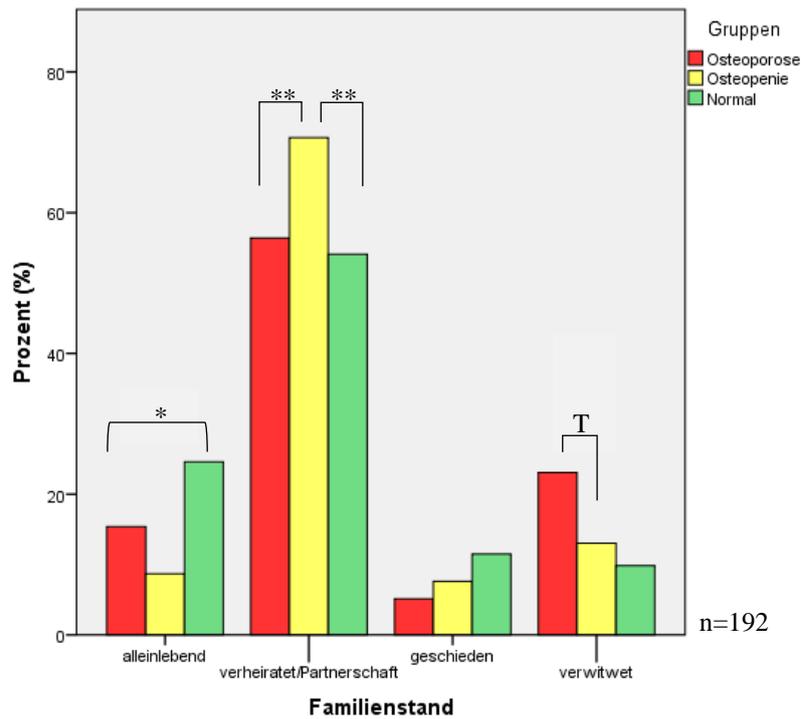


Abbildung 11: Familienstand der Patienten. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: Familienstand, Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. $** \triangleq p \leq 0,01$; $* \triangleq p \leq 0,05$; $T \triangleq 0,05 \geq p \leq 0,1$

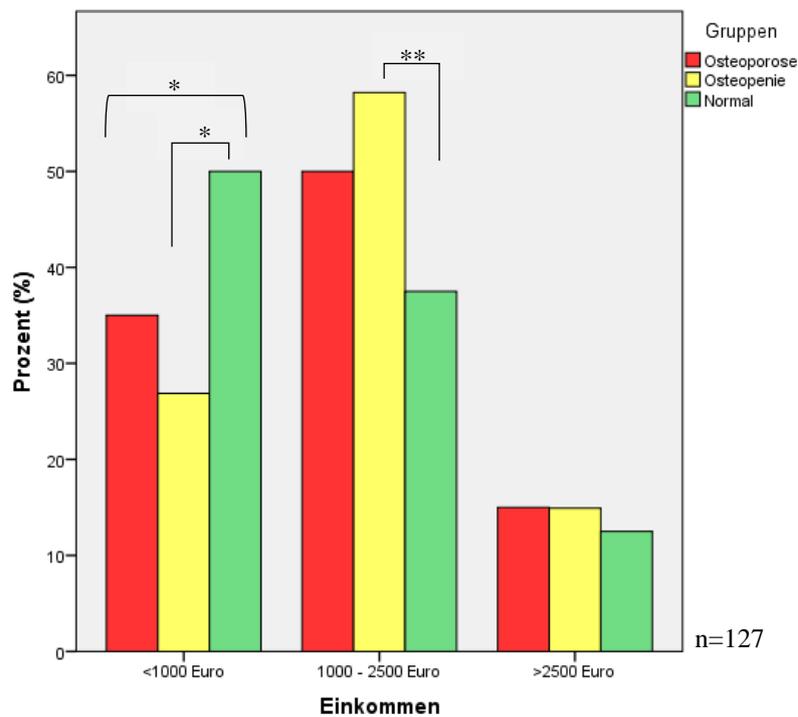


Abbildung 12: Einkommensverteilung der Patienten. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: Einkommen der Patienten in Bereichen, Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. $** \triangleq p \leq 0,01$; $* \triangleq p \leq 0,05$

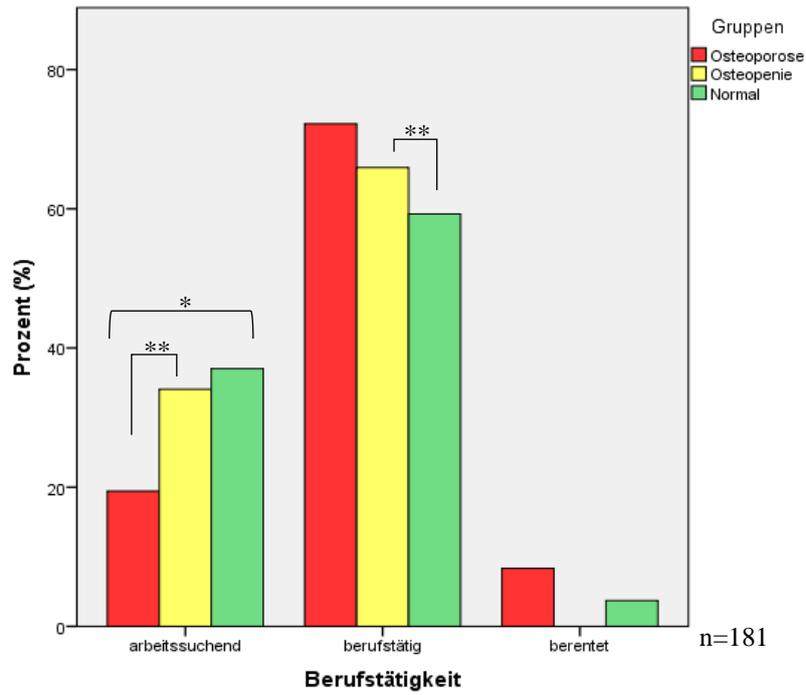


Abbildung 13: Berufstätigkeit der Patienten. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: Berufstätigkeit der Patienten, Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. $** \triangleq p \leq 0,01$; $* \triangleq p \leq 0,05$

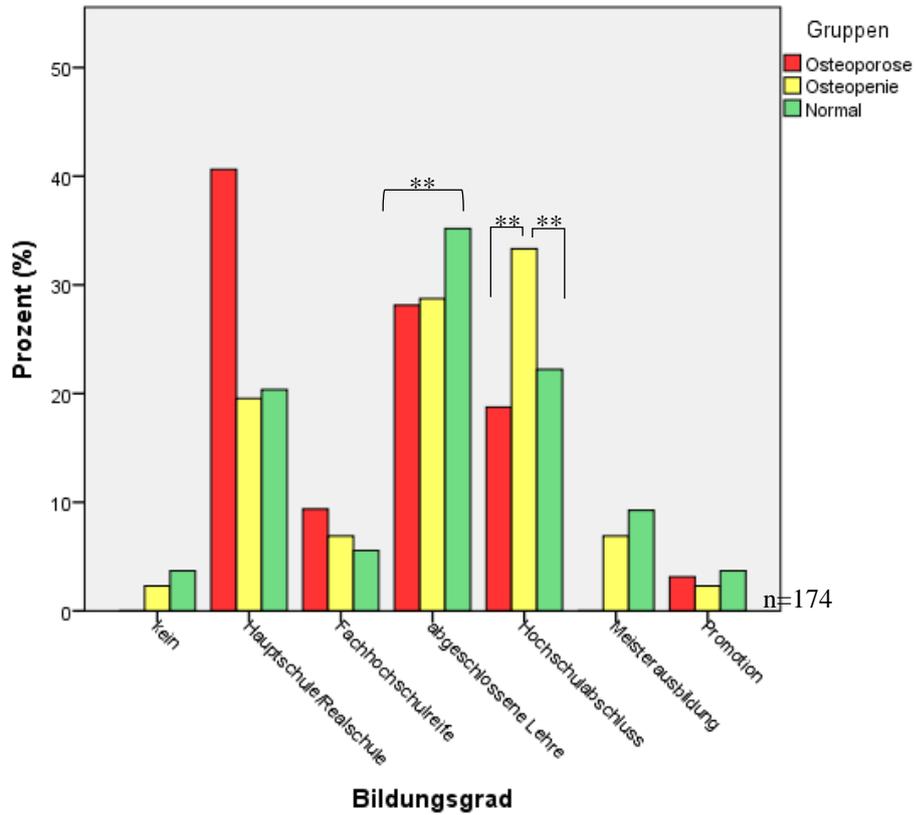


Abbildung 14: Bildungsgrad der Patienten. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: Bildungsgrad aufsteigend. Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. $** \triangleq p \leq 0,01$

4.1.4 Risikofaktoren

Die hier aufgelisteten Risikofaktoren (Tabelle 5) sind nur ein Auszug aller untersuchten Variablen. Dabei wurden die Variablen anhand ihrer Signifikanz in der Analyse ausgewählt. Eine vollständige Abbildung ist dem Anhang zu entnehmen (Anhang 3). Der DAS28 wurde aufgrund zu geringer Datenmenge (n=20) aus der Analyse genommen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass zum Zeitpunkt der Datenübergabe nicht alle Unterlagen von der Papierform in die Datenbank übertragen worden waren.

Bei der Betrachtung der Krankheitsdauer zeigte sich, dass mit zunehmender Länge der Erkrankung die Knochendichte der Patienten geringer war. Die Patienten der Osteoporose-Gruppe waren mit $12,8 \pm 12,3$ Jahren am längsten erkrankt, es folgten die Patienten der Osteopenie-Gruppe mit $10,9 \pm 9,8$ Jahren und die der Normal-Gruppe $9,3 \pm 8,2$ Jahren. Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Wertete man die Krankheitsdauer in Abschnitten aus (Abbildung 15), ergaben sich z.T. signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Bereich 5-10 Jahre waren Patienten der Normal-Gruppe am häufigsten vertreten (25,4%), gefolgt von denen der Osteopenie-Gruppe (22,6%) und denen der Osteoporose-Gruppe mit einigem Abstand mit 15,0%. Letztere unterschieden sich signifikant von denen der Osteopenie-Gruppe ($p=0,002$) und der Normal-Gruppe ($p=0,033$). In der Osteopenie-Gruppe befanden sich mit 19,4% die meisten Patienten, die bereits mehr als 20 Jahre erkrankt sind (zum Vgl.: Osteoporose-Gruppe: 15,0%; Normal-Gruppe: 7,9%) Dieses stellte sich als statistisch signifikant heraus (Osteoporose- vs. Osteopenie-Gruppe: $p=0,006$; Osteopenie- vs. Normal-Gruppe: $p=0,003$).

Betrachtete man die Familienanamnese (n=140), so gaben 31,8% der Patienten der Osteoporose-Gruppe an, ein an Osteoporose erkranktes Familienmitglied zu haben, bei 21,7% gab es osteoporotische Frakturen in der Familie. In der Osteopenie Gruppe waren es 24,7% bzw. 8,7% und in der Normal-Gruppe 26,7% bzw. 11,4%. Dabei handelte es sich nicht um signifikante Unterschiede.

Die Werte des HAQ (n=199) zeigten, dass sich Patienten der Osteoporose-Gruppe im Alltag mehr eingeschränkt fühlen ($1,08 \pm 0,91$) durch ihre Krankheiten als Patienten der anderen Gruppen (Osteopenie-Gruppe: $0,81 \pm 0,78$; Normal-Gruppe: $0,81 \pm 0,72$).

Der Nikotinabusus (n=202; Abbildung 16) unterschied sich zwischen den Gruppen. Die höchste Zahl an Pack years hatte die Normal-Gruppe mit $25,1 \pm 19,2$ Jahren, gefolgt von der Osteoporose-Gruppe mit $22,9 \pm 16,5$ Jahren und der Osteopenie-Gruppe mit $20,4 \pm 18,5$ Jahren. Betrachtete man die Rauchgewohnheiten der Probanden genauer, so verfügte die Osteoporose-Gruppe über

den größten Nichtraucheranteil mit 65,8% (zum Vgl.: Osteopenie-Gruppe: 42,2%; Normal-Gruppe: 51,6%). Der Vergleich der Osteoporose- mit der Osteopenie-Gruppe erwies sich als signifikant ($p=0,029$). Die Osteopenie-Gruppe verfügte über signifikant mehr ehemalige Raucher (38,2%) als die Osteoporose- (23,7%; $p<0,001$) und die Normal-Gruppe (27,4%; $p=0,003$). Der Anteil der aktiven Raucher war in der Osteoporose-Gruppe mit 6,3% signifikant niedriger als der der Osteopenie-Gruppe mit 19,6% ($p=0,001$) und der Normal-Gruppe mit 21,0% ($p=0,029$).

Betrachtete man die Sportgewohnheiten der Patienten ($n=195$), so betrieben die Patienten der Normal-Gruppe am wenigsten Sport (36,7%; zum Vergleich: Osteoporose-Gruppe: 40,5%; Osteopenie-Gruppe: 41,7%). Die Angabe, an Rückenschmerzen ($n=202$) zu leiden, war über alle drei Gruppen ähnlich verteilt (Osteoporose-Gruppe: 68,4%; Osteopenie-Gruppe: 61,4%; Normal-Gruppe: 65,1%). Patienten der Osteoporose-Gruppe gaben mit 13,1% weniger Stürze in der letzten Zeit an als die der Osteopenie-Gruppe (21,8%) und Normal-Gruppe (20,6%) ($n=202$). Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied bei Betrachtung des Größenverlustes ($n=202$). So gaben 47,4% der Osteoporose-Gruppe an, einen Größenverlust erlitten zu haben. Bei der Osteopenie-Gruppe waren es 30,7% und bei der Normal-Gruppe 22,2%. In absoluten Zahlen (Abbildung 16) ausgedrückt verloren die Patienten der Osteoporose-Gruppe durchschnittlich $8,5\text{cm} \pm 4,4\text{cm}$ Körpergröße, die der Osteopenie-Gruppe $5,7\text{cm} \pm 2,5\text{cm}$ und die der Normal-Gruppe $4,8\text{cm} \pm 0,9\text{cm}$. Bei der statistischen Auswertung bestätigte sich dieses Ergebnis als signifikant. Dies galt sowohl für den Vergleich aller Gruppen ($p=0,029$) als auch den Vergleich der Osteoporose- mit der Osteopenie-Gruppe ($p=0,045$) sowie der Osteoporose- mit der Normal-Gruppe ($p=0,017$).

Tabelle 5: Risikofaktoren einer Osteoporose innerhalb der Gruppen. Die Spalte n gibt an, wie viele Probanden Angaben gemacht haben. Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil einer Ausprägung innerhalb der jeweiligen Gruppe. Für Krankheitsdauer, HAQ, Pack years, Eintritt in Menopause sowie Größenverlust (cm) $\bar{x} \pm SD$, für alle anderen n und Prozent

Parameter	Osteoporose	Osteopenie	Normal	n
Krankheitsdauer in Jahren, \bar{x} \pm SD	12,8 \pm 12,3	10,9 \pm 9,8	9,3 \pm 8,2	205
Krankheitsdauer in Gruppen, n (%)				205
- <1 Jahr	03(07,5)	06(05,9)	05(07,9)	
- 1- <5 Jahre	08(20,0)	28(27,5)	15(23,8)	
- 5- <10 Jahre	06(15,0)	23(22,6)	16(25,4)	
- 10- <20 Jahre	17(42,5)	25(24,5)	22(34,9)	
- >20 Jahre	06(15,0)	20(19,6)	05(07,9)	

Positive FA, n (%)				
- Osteoporose	07(31,8)	18(24,7)	12(26,7)	140
- osteoporotische Frakturen	05(21,7)	06(08,7)	05(11,4)	136
HAQ, Ø ± SD	1,08 ± 0,91	0,81 ± 0,78	0,81 ± 0,72	199
Sonnenexposition, n (%)				201
- <30min/d	24 (63,2)	50 (50,0)	33 (52,4)	
- >30min/d	14 (36,8)	50 (50,0)	30 (47,6)	
Calcium-Aufnahme, n (%)				200
- < 1000 mg/d	16(42,1)	49(49,5)	31(49,2)	
- > 1000 mg/d	22(57,9)	50(50,5)	32(50,8)	
Alkoholkonsum, n (%)				201
- nein	19(50,0)	44(44,0)	27(42,9)	
- unregelmäßig	18(47,4)	48(48,0)	31(49,2)	
- gelegentlich	01(02,6)	08(08,0)	04(06,3)	
- häufig	/	/	01(01,6)	
Nikotinkonsum, n (%)				202
- nie	25(65,8)	43(42,2)	32(51,6)	
- Exraucher	09(23,7)	39(38,2)	17(27,4)	
- Raucher	04(06,3)	20(19,6)	13(21,0)	
- Pack years, Ø ± SD	22,9 ± 16,5	20,4 ± 18,5	25,1 ± 19,2	79
Menopause				
- n (%)	22(66,7)	64(79,0)	33(66,0)	164
- Alter bei Eintritt, Ø ± SD	47,8 ± 5,0	48,4 ± 6,8	47,4 ± 8,0	119
Sport, n (%)				195
- ja	15(40,5)	40(41,7)	22(36,7)	
- nein	22(59,5)	56(58,3)	38(63,3)	
Rückenschmerzen, n (%)	26(68,4)	62(61,4)	41(65,1)	202
Stürze, n (%)	5(13,2)	22(21,8)	13(20,6)	202
Größenverlust				
- n (%)	18(47,4)	31(30,7)	14(22,2)	202
- in cm, Ø ± SD	8,5 ± 4,4	5,7 ± 2,5	4,8 ± 0,9	60
SD: Standardabweichung; Ø: Durchschnitt; FA: Familienanamnese; HAQ: Health Assessment Questionnaire				

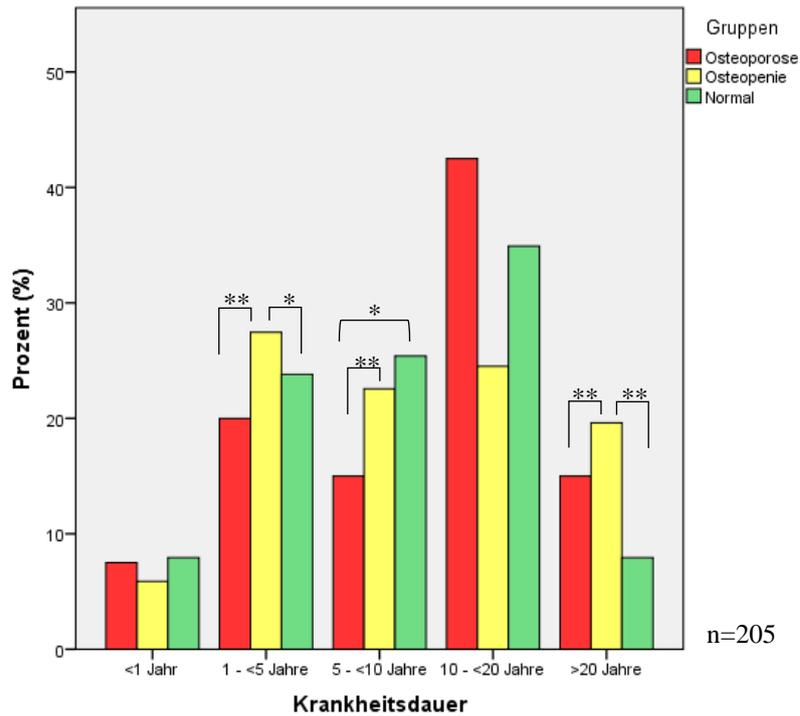


Abbildung 15: Krankheitsdauer der Patienten. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: Krankheitsdauer. Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. ** $\triangleq p \leq 0,01$, * $\triangleq p \leq 0,05$

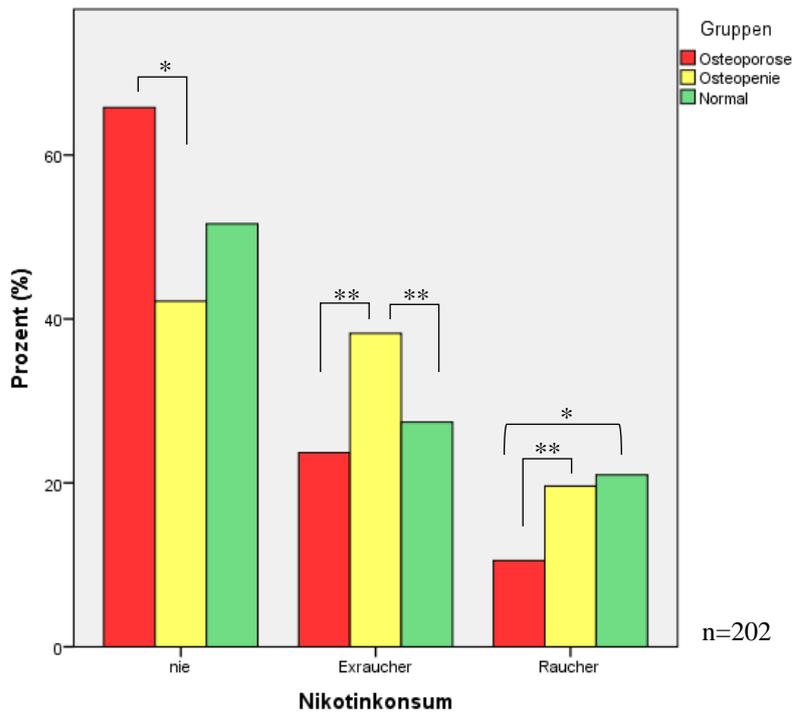


Abbildung 16: Nikotinkonsum der Patienten. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: Nikotinkonsum. Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. ** $\triangleq p \leq 0,01$, * $\triangleq p \leq 0,05$

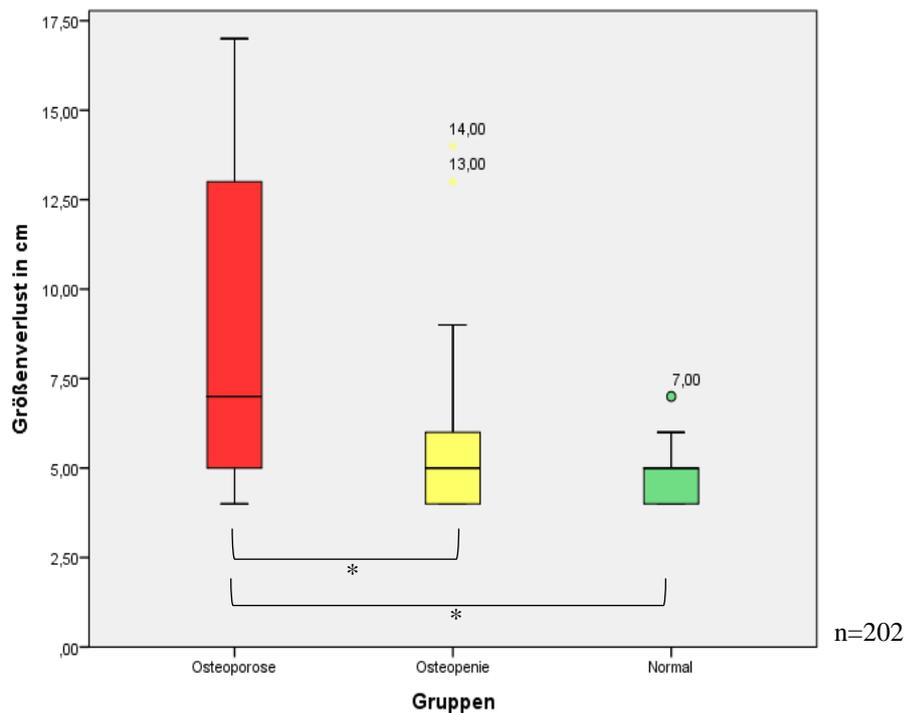


Abbildung 17: Größenverlust der Patienten. x-Achse: Größenverlust in cm, y-Achse: eingeteilte Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. * $\triangleq p < 0,05$.

4.1.5 Frakturen

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde in dieser Unterkategorie auf Abbildungen verzichtet. Eine Übersicht über die untersuchten Frakturen ist der Tabelle 6 zu entnehmen.

Es zeigte sich eine höhere Rate an Frakturen ohne adäquates Trauma, je niedriger die Knochendichte war. So hatten in der Osteoporose-Gruppe bereits 27,5% der Patienten solch eine Fraktur schon einmal erlitten. In der Osteopenie- und der Normal-Gruppe waren es 24,5% sowie 17,5%. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant.

Die Rippen-Frakturen wiesen einen deutlichen und signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf. Dies galt sowohl für den Gesamtgruppenvergleich ($p=0,003$) als auch für Zweiervergleiche. Jeder 5. (20,0%) der Osteoporose-Gruppe gab an, eine Rippenfraktur erlitten zu haben. In der Osteopenie-Gruppe waren es 6,9% und in der Normal-Gruppe 1,6%. Der Unterschied zwischen der Osteoporose- und der Osteopenie-Gruppe war signifikant ($p=0,023$), der zwischen der Osteoporose- und der Normal-Gruppe hochsignifikant ($p=0,001$).

Eine ähnliche Verteilung zeigten die BWK-Frakturen. Auch hier war die Osteoporose-Gruppe am meisten betroffen (17,5%), während die anderen beiden Gruppen weniger Fälle aufwiesen (Osteopenie-Gruppe: 3,9%; Normal-Gruppe: 6,3%). Bei der statistischen Auswertung bestätigte

sich dieses Ergebnis als signifikant (Gesamtgruppenvergleich: $p=0,02$; Osteoporose- vs. Osteopenie-Gruppe: $p=0,007$; Osteoporose- vs. Normal-Gruppe: $p=0,083$).

Bei den Oberschenkelfrakturen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$) in der Häufigkeit zwischen der Osteoporose-Gruppe mit 7,5% und der Osteopenie-Gruppe mit 3,2%. Kein Patient der Normal-Gruppe hatte zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Oberschenkelfraktur erlitten.

Tabelle 6: Untersuchte Frakturlokationen typisch für Osteoporose. Anzahl und prozentualer Anteil innerhalb der jeweiligen Gruppe

Parameter	Osteoporose	Osteopenie	Normal
Fraktur ohne adäquates Trauma, n (%)	11(27,5)	25(24,5)	11(17,5)
Oberarm-Fraktur, n (%)	06(15,0)	22(21,6)	11(17,5)
Rippen-Fraktur, n (%)	08(20,0)	07(06,9)	01(01,6)
BWK-Fraktur, n (%)	07(17,5)	04(03,9)	04(06,3)
LWK-Fraktur, n (%)	02(05,0)	05(04,9)	02(03,2)
Becken-Fraktur, n (%)	02(05,0)	02(02,0)	01(01,6)
Oberschenkel-Fraktur, n (%)	03(07,5)	/	02(03,2)
BWK: Brustwirbelkörper; LWK: Lendenwirbelkörper.			

n=205

4.1.6 Medikamente

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurden einige Medikamente in Gruppen zusammengefasst. In Tabelle 7 sind nur diese zu sehen sowie jeweils der in diesem Kollektiv am meisten eingenommene Vertreter der entsprechenden Medikamentengruppe, die einzelnen anderen Medikamente können dem Anhang (Anhang 3) entnommen werden. Es wurden nur Medikamente mit $n \geq 5$ in die Datenanalyse aufgenommen.

143 der Patienten erhielten DMARDs, am häufigsten die der Osteopenie-Gruppe (73,5%; Normal-Gruppe: 66,7%; Osteoporose-Gruppe: 65,0%). Von diesen 143 Patienten nahmen 105 Methotrexat als Basistherapeutikum ein (Abbildung 18). 50,0% der Patienten der Osteopenie-Gruppe erhielten eine Dosis von $<15\text{mg/wo}$, in der Osteoporose-Gruppe waren es 36,8%, in der Normal-Gruppe 23,5%. Damit unterschied sich die Osteopenie-Gruppe in diesem Dosisbereich signifikant von der Osteoporose-Gruppe ($p < 0,001$) sowie der Normal-Gruppe ($p = 0,002$). Ein signifikant höherer Anteil der Patienten der Normal-Gruppe (20,6%) nahmen wöchentlich $>15\text{mg}$ Methotrexat ein im Vergleich zur Osteoporose-Gruppe (5,3%; $p = 0,034$).

Insgesamt erhielten 33 Patienten einen TNF-alpha-Blocker, mehr als ein Fünftel der Patienten der Osteoporose- (22,5%) und der Normal-Gruppe (20,6%), in der Osteopenie-Gruppe 10,8%. Der am häufigsten verschriebene Wirkstoff war Etanercept (n=19). 14,3% der Patienten der Normal-Gruppe erhielten dieses Medikament, im Vergleich dazu 12,5% der Osteoporose-Gruppe sowie mit 4,9% signifikant weniger Patienten der Osteopenie-Gruppe (p=0,038).

35 Patienten wurden Biologika verschrieben, die nicht aus der Gruppe der TNF- α -Blocker stammten. Dabei handelte es sich sowohl um Präparate zur Behandlung der RA als auch der Osteoporose. Dies traf auf ein Viertel der Patienten der Osteoporose-Gruppe (25,0%), 14,9% der Osteopenie-Gruppe und 19,0% der Normal-Gruppe zu. Das am häufigsten eingenommene Medikament dieser Klasse war Denosumab. In der Osteoporose-Gruppe wurden damit 15,0% behandelt, in der Osteopenie-Gruppe 3,9%. In der Normal-Gruppe wurde es nicht eingesetzt. In der statistischen Analyse zeigte sich, dass Patienten der Osteoporose-Gruppe signifikant häufiger Denosumab bekamen als die der Osteopenie-Gruppe (p=0,02).

Ein deutlicher Unterschied zeigte sich in der Einnahme von Bisphosphonaten (Abbildung 19). Entsprechend der Anteil der Patienten, die ein Medikament dieser Kategorie bekamen, in der Osteoporose-Gruppe 25,0%, so sank er in der Osteopenie-Gruppe auf 19,6% und in der Normal-Gruppe auf 6,3%. Damit nahmen Patienten der Normal-Gruppe signifikant weniger häufig Bisphosphonate ein als die der anderen Gruppen (Osteoporose- vs. Normal-Gruppe: p=0,001; Osteopenie- vs. Normal-Gruppe: p=0,019).

Tabelle 7: Eingenommene Medikamente der Patienten. Anzahl und prozentualer Anteil innerhalb der jeweiligen Gruppe

Parameter	Osteoporose	Osteopenie	Normal	N
DMARDs* ¹ , n (%)	26(65,0)	75(73,5)	42(66,7)	143
MTX in mg/d, n (%)				105
- n (%)	19(47,5)	52(51,0)	34(54,0)	
- <15	07(36,8)	26(50,0)	08(23,5)	
- 15	11(57,9)	22(44,0)	19(55,9)	
- >15	01(05,3)	04(06,0)	07(20,6)	
TNF-alpha-Blocker** ² , n (%)	09(22,5)	11(10,8)	13(20,6)	33
Etanercept, n (%)	05(12,5)	05(04,9)	09(14,3)	19
Andere Biologicals* ³ , n (%)	08(25,0)	15(14,7)	12(19,0)	35
Denosumab, n (%)	06(15,0)	04(03,9)	/	10
Bisphosphonate* ⁴ , n (%)	12(25,0)	20(19,6)	04(06,3)	36
Vitamin D3 Präparate* ⁵ , n (%)	36(90,0)	92(90,2)	58(92,1)	186
PPI, n (%)	24(60,0)	49(48,0)	28(44,4)	101

Urikostatika, n (%)	02(05,0)	05(04,9)	04(06,3)	11
Antidiabetika, n (%)	03(07,5)	06(05,9)	07(11,1)	16

Abkürzungen: Ø: Durchschnitt; SD: Standardabweichung; DMARD: Basistherapie (disease-modifying anti-rheumatic drug); MTX: Methotrexat; TNF: Tumornekrosefaktor; PPI: Protonenpumpeninhibitoren

*1: Gruppe DMARDs enthält: Azathioprin, Chloroquin, Ciclosporin A, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Sulfasalazin, Tacrolimus, MTX, Mycophenolatmofetil

*2: Gruppe TNF-alpha-Biologicals enthält: Etanercept, Certolizumab, Adalimumab, Golimumab, Infliximab

*3: Gruppe andere Biologicals enthält: Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, Ustekinumab, Vendolizumab, Sarilumab, Secukinumab, Tofacitinib

*4: Gruppe Bisphosphonate enthält: Alendronat, Ibandronsäure, Risedronat, Aclasta

*5: Gruppe Vitamin D3 Präparate enthält: Vitamin D3, Dekristol

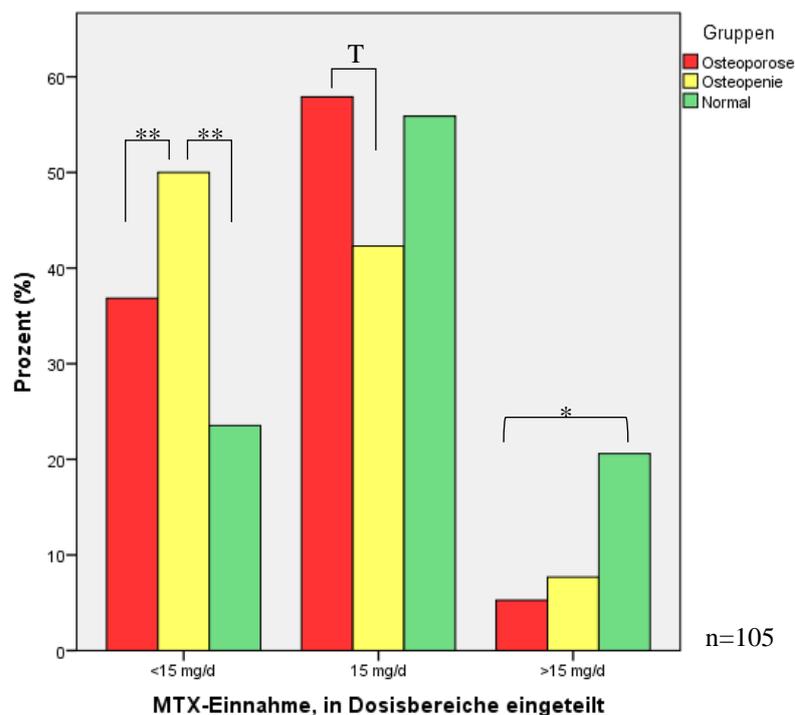


Abbildung 18: MTX-Einnahme der Patienten, in Dosisbereiche eingeteilt. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: tägliche MTX-Dosis, Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. ** $\triangleq p \leq 0,01$; * $\triangleq p \leq 0,05$; T $\triangleq 0,05 \geq p \geq 0,1$. MTX: Methotrexat

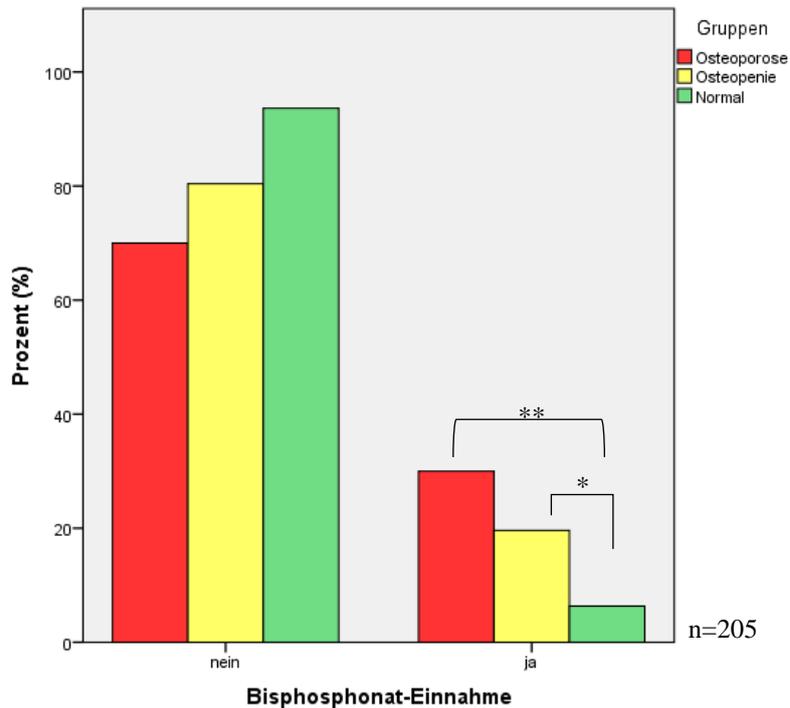


Abbildung 19: Bisphosphonateinnahme der Patienten. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: Bisphosphonateinnahme ja/nein, Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. $** \triangleq p \leq 0,01$; $* \triangleq p \leq 0,05$

4.1.7 Laborparameter

Die untersuchten Parameter sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Der 25-OH-Vitamin D-Spiegel (n=191; Abbildung 20) war in dieser Kohorte mit abnehmender Knochendichte höher. So wiesen Patienten der Osteoporose-Gruppe im Durchschnitt einen Serumspiegel von $88,1 \pm 25,0$ nmol/l auf, während es bei denen der Osteopenie-Gruppe $76,8 \pm 23,5$ nmol/l und bei der Normal-Gruppe $69,1 \pm 27,1$ nmol/l waren. Dabei handelte es sich um einen hochsignifikanten Unterschied (Vgl. aller Gruppen: $p=0,001$; Osteoporose- vs. Osteopenie-Gruppe: $p=0,005$; Osteopenie- vs. Normal-Gruppe: $p=0,083$; Osteoporose- vs. Normal-Gruppe: $p<0,001$).

Desoxypyridinolin wurde bei 104 Patienten im Urin bestimmt. Es zeigte sich (Abbildung 21), dass deutlich weniger Patienten der Osteoporose-Gruppe (33,3%) über normale Spiegel verfügten im Vergleich zu den anderen Gruppen (Osteopenie-Gruppe: 60,3%; Normal-Gruppe: 60,0%). Bei der statistischen Analyse zeigte sich ein Trend im Vergleich aller Gruppen ($p=0,086$), der sich im Vergleich der Osteoporose- mit der Normal-Gruppe bestätigte ($p=0,071$) und im Vergleich der Osteoporose- mit der Osteopenie-Gruppe einen signifikanten Unterschied ergab ($p=0,034$).

Bei der Auswertung der Kreatinin-Werte (n=170) wiesen 30,3% der Patienten der Osteoporose-Gruppe einen pathologischen Wert auf, in der Osteopenie-Gruppe waren es 12,8% und in der Normal-Gruppe 33,3%. Damit unterschied sich die Osteopenie-Gruppe signifikant von der Osteoporose-Gruppe (p=0,025) und der Normal-Gruppe (p=0,004).

Das Verhältnis von Patienten, die einen physiologischen CRP-Wert (p=163) hatten, zu dem von Patienten, die einen pathologischen hatten, betrug in der Osteoporose-Gruppe genau 1:1. In den anderen beiden Gruppen betrug es 1:2 (Osteopenie-Gruppe: 30,9% vs. 69,1%; Normal-Gruppe: 32,0% vs. 68,0%). Der statistische Vergleich zeigte einen signifikanten Trend zwischen der Osteoporose- und der Osteopenie-Gruppe (p=0,057).

Tabelle 8: Ausgewählte untersuchte Laborparameter. Für 25(OH)Vitamin D $\bar{x} \pm SD$, für die restlichen Variablen n und Prozent. Angegeben sind jeweils oben der Referenzbereich des verwendeten Labors sowie unten die pathologischen Werte.

Parameter	Osteoporose	Osteopenie	Normal	n
25(OH)-Vitamin D in nmol/l, $\bar{x} \pm SD$	88,1 \pm 25,0	76,8 \pm 23,5	69,1 \pm 27,1	191
Anorganisches Phosphat in mmol/l, n (%)				181
- 0,87 - 1,45	23(65,7)	60(64,5)	35(66,0)	
- <0,87	12(34,3)	33(35,5)	18(34,0)	
Alk. Knochenphosphatase in $\mu\text{g/l}$, n (%)				158
- 4,5-27,0	26 (92,9)	72(88,9)	45(91,8)	
- >27,1	02(07,1)	09(11,1)	04(08,2)	
Calcium in mmol/l, n (%)				176
- 2,15-2,5	35(94,6)	85(97,7)	50(96,2)	
- <2,15 oder >2,5	02(05,4)	02(02,3)	02(03,8)	
Desoxypyridinolin Ur/Krea in nmol/moK, n (%)				104
- 3,0-7,4	07(33,3)	35(60,3)	15(60,0)	
- <3,0 oder >7,4	14(66,7)	23(39,7)	10(40,0)	
Kreatinin in mg/dl, n (%)				170
- 0,5-0,9	23(69,7)	75(87,2)	34(66,7)	
- >0,9	10(30,3)	11(12,8)	17(33,3)	
Osteocalcin in mg/l, n (%)				90
- 3-14	11(73,3)	26(55,3)	17(60,7)	
- <3 oder >14	04(26,7)	21(44,7)	11(39,3)	
Parathormon in pg/ml, n (%)				181
- 15-65	29(78,4)	81(90,0)	48(88,9)	

- <15 oder >65	08(21,6)	09(10,0)	06(11,1)	
CRP in mg/l, n (%)				163
- <5	16(50,0)	25(30,9)	16(32,0)	
- >5	16(50,0)	56(69,1)	34(68,0)	
OH: Hydroxygruppe; Ø: Durchschnitt; SD: Standardabweichung; Alk.: alkalische; CRP: C-reaktives Protein				

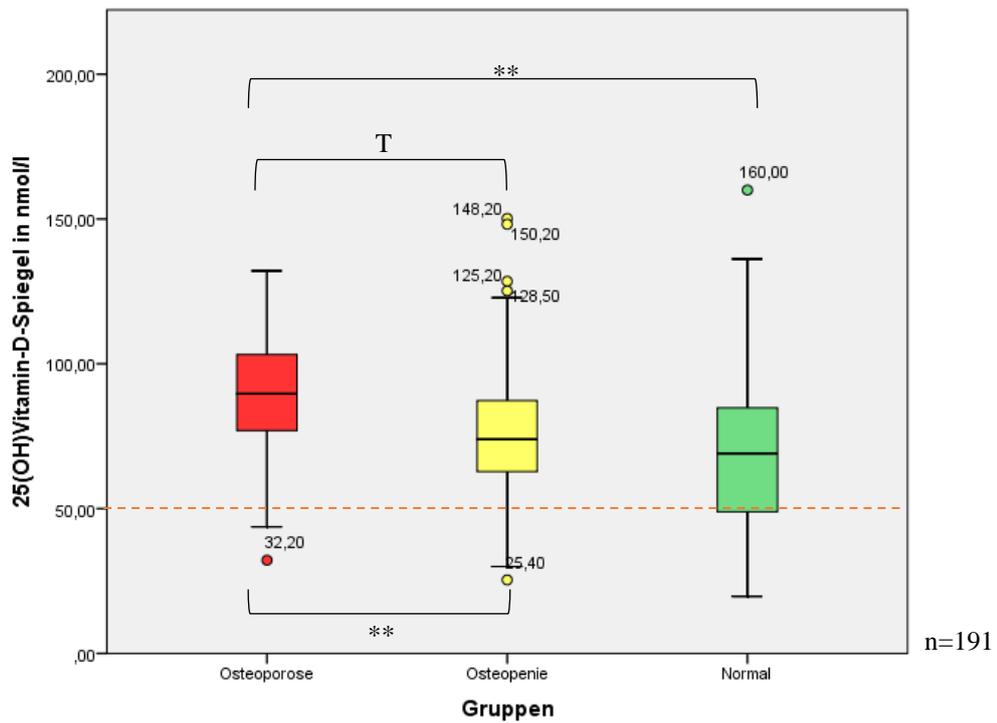


Abbildung 20: Vitamin-D-Spiegel der Patienten. x-Achse: 25-OH-Vitamin-D-Spiegel in nmol/l, y-Achse: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. ** $\triangleq p \leq 0,01$; T $\triangleq 0,05 \geq p \geq 0,1$; - - - \triangleq pathologischer Grenze

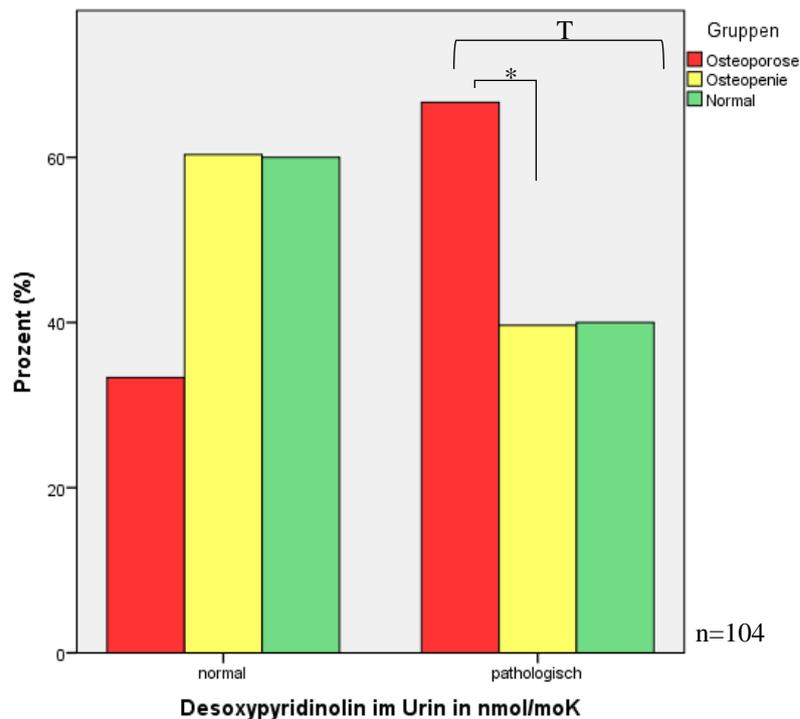


Abbildung 21: Desoxyypyridinolin-Werte der Patienten. x-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %, y-Achse: Desoxyypyridinolin im Urin in nmol/MoK. Clustervariable: Gruppen Osteoporose, Osteopenie, Normal. ** $\triangle p \leq 0,01$; T $\triangle 0,05 \geq p \leq 0,1$

4.2 Regressionsanalyse

4.2.1 Multinomiale Regressionsanalyse

Zunächst wurde ein multinomiales Regressionsmodell mit allen drei Gruppen aufgestellt (Tabelle 8). Referenzkategorie bildete dabei die Normal-Gruppe. 161 von 205 Patienten wurden in dieses Modell eingeschlossen.

Zur Erstellung des Modells wurden ursprünglich die Variablen BMI, Alter, 25(OH)Vitamin D, Bisphosphonate, Denosumab, Rippen-Fraktur, Oberschenkel-Fraktur, BWK-Fraktur, Kreatinin, Größenverlust ja/nein und in cm, Etanercept, Alendronat, Typ der RA, Pflegestufe, Nikotinabusus, Anzahl pathologischer Frakturen sowie die aktuelle und Kumulativdosis an GKS verwendet.

Nach einer Überprüfung auf Korrelationen und Kollinearität wurden im finalen Modell 8 Variablen aufgenommen. Es zeigte sich eine für das gesamte Modell gültige Over-All-Signifikanz von $p < 0,001$. Der Determinationskoeffizient nach Nagelkerke r^2 lag bei 0,404, also konnten 40,4%

der abhängigen Variable „T-Score“ durch dieses Modell erklärt werden bzw. gelang in 40,4% der Fälle eine Zuordnung eines Falles in eine der Gruppen Osteoporose, Osteopenie oder Normal durch die gewählten unabhängigen Variablen.

Betrachtete man die Ergebnisse des Vergleichs der Normal-Gruppe als Referenzkategorie mit der Osteopenie-Gruppe, so war es mit zunehmendem Alter wahrscheinlicher, der Osteopenie-Gruppe anzugehören ($p=0,093$; OR: 1,038; KI 5/95: 0,998/1,113). Mit steigendem BMI sank die Wahrscheinlichkeit, der Osteopenie-Gruppe anzugehören ($p=0,05$; OR: 0,870; KI 5/95: 0,804/0,942). Eine erlittene BWK-Fraktur machte es unwahrscheinlicher, dass der Patient in der Osteopenie-Gruppe war ($p=0,007$; OR: 0,065; KI 5/95: 0,009/0,478). Patienten mit einem stattgefundenen Größenverlust waren eher der Osteopenie-Gruppe zuzuordnen ($p=0,079$; OR: 1,193; KI 5/95: 0,980/1,452). Auch Patienten, die Bisphosphonate einnahmen, gehörten eher der Osteopenie-Gruppe an ($p=0,029$; OR: 0,117; KI 5/95: 0,017/0,803).

Beim Vergleich der Osteoporose- mit der Normal-Gruppe zeigte ein steigendes Alter eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an, zur Osteoporose-Gruppe zu gehören ($p=0,059$; OR: 1,054; KI 5/95: 0,998/1,113). Bei steigendem BMI sank diese Wahrscheinlichkeit ($p<0,001$; OR: 0,738; KI 5/95: 0,664/0,846). Patienten mit Pflegestufe konnten eher der Osteoporose-Gruppe zugewiesen werden ($p=0,093$; OR: 0,370; KI 5/95: 0,116/1,179). Patienten der Osteoporose-Gruppe wiesen eher eine BWK-Fraktur auf ($p=0,034$; OR: 0,085; KI 5/95: 0,009/0,829). Ein höherer Vitamin-D-Spiegel machte es wahrscheinlicher, der Osteoporose-Gruppe anzugehören ($p=0,013$; OR: 1,031; KI 5/95: 1,006/1,057). Dieses galt auch für einen stattgefundenen Größenverlust ($p=0,023$; OR: 1,302; KI 5/95: 1,036/1,637). Die Einnahme von Bisphosphonaten steigerte die Wahrscheinlichkeit, der Osteoporose-Gruppe zugeordnet zu werden ($p=0,034$; OR: 0,101; KI 5/95: 0,012/0,842).

Tabelle 9: Multinomiales Modell aller Gruppen mit Alter, BMI, Pflegestufe, BWK-Fraktur, Vitamin-D-Spiegel, Größenverlust, Etanercept sowie Bisphosphonate.

Multinomiales Modell		
Modellzusammenfassung	Fallzahl	161
	Over-All-Signifikanz	$p<0,001$
	Nagelkerkes R^2	0,404

Gruppen	Osteopenie				Osteoporose			
	β	p	OR	KI (5/95)	β	p	OR	KI (5/95)
Alter	0,037	0,093	1,038	0,998/1,113	0,052	0,059	1,054	0,998/1,113
BMI	-0,139	0,050	0,870	0,804/0,942	-0,303	<0,001	0,738	0,664/0,846
Pflegestufe* ¹	0,420	0,332	0,657	0,281/1,535	0,994	0,093	0,370	0,116/1,179
BWK-Fraktur	-2,734	0,007	0,065	0,009/0,478	2,465	0,034	0,085	0,009/0,829
25-OH-Vitamin D in nmol/l	0,014	0,130	1,014	0,996/1,032	0,031	0,013	1,031	1,006/1,057
Größenverlust in cm	0,176	0,079	1,193	0,980/1,452	0,264	0,023	1,302	1,036/1,637
Etanercept	-0,022	0,123	0,978	0,952/1,006	-0,013	0,502	0,987	0,949/1,026
Bisphosphonate* ²	2,142	0,029	0,117	0,017/0,803	2,296	0,034	0,101	0,012/0,842

Referenzkategorie: Normal. Abhängige Variable: T-Score Gruppen Osteoporose, Osteopenie und Normal. Unabhängige Variablen: Alter, BMI, Pflegestufe, BWK-Fraktur, Vitamin-D-Spiegel, Größenverlust, Etanercept, Bisphosphonate. Signifikante Ergebnisse wurden fett gedruckt. BWK: Brustwirbelkörper; β $\hat{=}$ Regressionskoeffizient β ; p $\hat{=}$ p-Wert; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall (5%/95%).

*1: Referenzkategorie für Pflegestufe war "keine Pflegestufe"

*2: Referenzkategorie für Bisphosphonate war „keine Bisphosphonate“

4.2.2 Binomiale Regressionsanalyse

Im zweiten Schritt wurden in einem binomialen Modell (Tabelle 9) nur die Osteoporose- und die Normal-Gruppe gegenübergestellt. Diesen beiden Gruppen gehörten gemeinsam 103 Patienten an. 79 davon wurden in dieses Modell eingeschlossen.

Zur Erstellung des Modells wurden ursprünglich die Variablen BMI, Alter, 25(OH)Vitamin D, Bisphosphonate, Denosumab, Rippen-Fraktur, Oberschenkel-Fraktur, BWK-Fraktur, Kreatinin, Größenabnahme ja/nein und in cm, Etanercept, Alendronat, Typ der RA, Pflegestufe, Nikotinabusus, Anzahl pathologischer Frakturen sowie die aktuelle und Kumulativdosis an GSC verwendet.

Nach einer Überprüfung auf Korrelationen und Kollinearität wurden im finalen Modell 6 Variablen aufgenommen. Es zeigte sich eine für das gesamte Modell gültige Over-All-Signifikanz von $p < 0,001$. Der Determinationskoeffizient nach Nagelkerke r^2 lag bei 0,656, also konnten 64,6% der abhängigen Variable „T-Score“ durch dieses Modell erklärt werden bzw. gelang in 64,6% der Fälle eine Zuordnung eines Falles in eine der beiden Gruppen Osteoporose oder Normal durch die gewählten unabhängigen Variablen.

Aus dem Modell ließ sich entnehmen, dass pro zusätzlichem Lebensjahr die Wahrscheinlichkeit, der Osteoporose-Gruppe anzugehören, anstieg (p=0,027; OR: 1,070). Dies galt auch pro Einheit nmol/l mehr des 25-OH-Vitamin-D-Spiegels (p=0,028; OR: 1,034). Bei zunehmendem BMI hingegen sank die Wahrscheinlichkeit (p<0,001; OR: 0,649).

Sowohl das Vorhandensein einer Pflegestufe (p=0,048; OR: 4,672) als auch die Einnahme von Bisphosphonaten (p=0,013; OR: 27,699 machten es wahrscheinlicher, der Osteoporose-Gruppe anzugehören.

Tabelle 10: Binomiales Modell der Gruppen „Osteoporose“ und „Normal“ mit Alter, BMI, Pflegestufe, Vitamin-D-Spiegel, Bisphosphonate sowie BWK-Fraktur.

Binomiales Modell			
Modellzusammenfassung	Fallzahl	79	
	Over-all-Signifikanz	P<0,001	
	Nagelkerkes R ²	0,646	
Variablen	Regressionskoeffizient β	Signifikanz (p-Wert)	OR
Alter (Jahre)	0,67	0,027	1,070
BMI	-0,432	<0,001	0,649
Pflegestufe ^{*1}	1,542	0,048	4,672
25-OH-Vitamin-D-Spiegel (nmol/l)	0,034	0,028	1,034
Bisphosphonate ^{*2}	3,321	0,013	27,699
BWK-Fraktur	-1,411	0,136	0,244
Referenzkategorie: Normal. Abhängige Variable: T-Score Gruppen: Osteoporose und Normal. Unabhängige Variablen: Alter, BMI, Pflegestufe, Vitamin-D-Spiegel, Bisphosphonate, BWK-Fraktur. Signifikante Ergebnisse wurden fett gedruckt. Signifikante Ergebnisse wurden fett gedruckt. BWK: Brustwirbelkörper; β ≙ Regressionskoeffizient β ; OR: Odds Ratio.			
*1: Referenzkategorie für Pflegestufe war „keine Pflegestufe“.			
*2: Referenzkategorie für Bisphosphonate war „keine Bisphosphonate“.			

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Im Rahmen der Studie, auf der diese Arbeit beruht, wurde nach Wissen der Autorin erstmals prospektiv ein Datensatz zur GIOP erhoben, der spezifisch auf Patienten mit Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises ausgerichtet ist und einen Anspruch auf vollständige Erfassung aller relevanten Risikofaktoren stellt. Es wurde versucht, sowohl die Faktoren miteinzubeziehen, die sich positiv auf die Knochendichte und -stabilität auswirken als auch diejenigen, die einen negativen Einfluss haben.

Andere große Studien, die das Auftreten einer GIOP untersuchten, richteten den Fokus eher auf eine Bewertung des Behandlungserfolges bzw. Niveaus. So stellte die Gruppe um S.R. Majumdar (2013) fest, dass von mehr als 15.000 eingeschlossenen Patienten unter GKS-Therapie nur knapp ein Viertel eine hochwertige Osteoporose-Prophylaxe erhielt. Eine Prophylaxe führte jedoch nicht zu einer Frakturreduktion. Dies wird darauf zurückgeführt, dass sich besonders die älteren, schwerer Erkrankten einer Untersuchung unterzogen (confounding by indication). Daher wird der Bedarf nach einer Studie geäußert, die Patienten aller Altersklassen sowie Schweregrade der Erkrankungen beinhaltet, um einen solchen Bias zu vermeiden [80, 88].

Die Studie, auf der diese Arbeit aufbaut, konnte zum einen diesen Bedarf nach einer großen Datenbank speziell mit Informationen zu RA-Patienten decken und zum anderen Erkenntnisse darüber liefern, welche Parameter auf die Entwicklung einer GIOP hindeuten können. Die identifizierten Parameter werden im Folgenden diskutiert.

5.1.1 Glukokortikoide

Bei der Datenauswertung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen in Bezug auf Kumulativdosis sowie aktuelle Dosis an GKS in Assoziation mit der BMD. Auch wenn es in einzelnen Dosisbereichen signifikante Unterschiede gab, so waren diese eher auf die unterschiedliche Gruppenstärke und nicht auf einen Effekt der GKS zurückzuführen. Betrachtete man die prozentualen Angaben der Dosisbereiche bzw. die Kumulativdosis und aktuelle Dosis in absoluten Zahlen, zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Es konnte also kein Zusammenhang zwischen erniedrigter BMD und einer GKS-Therapie gefunden werden.

Es gibt einige, z.T. ältere Studien, die zu einem anderen Ergebnis gekommen sind, also einen Zusammenhang zwischen der Therapie mit GKS und einer erniedrigten BMD gefunden haben [89,

90]. So berichteten van Staa et al. (2005), dass es in dem beobachteten Kollektiv in den ersten Monaten nach Beginn der Therapie zu einem rapiden BMD-Abfall kam, der jedoch nach Absetzen der GKS reversibel war [60]. Die Reversibilität des BMD-Abfalls gibt eine wichtige Richtung in Bezug auf die Vorbeugung einer GIOP bei gefährdeten Patienten an [60, 91]. Natsui et al. (2006) geben an, dass es innerhalb von 2 Monaten nach Beginn der GKS-Therapie bereits zu einer deutlichen Senkung der BMD-Werte kam [43]. Warriner et al. sprechen von einem Zeitraum von 3 Monaten und empfiehlt eine Schulung von behandelnden Ärzten sowie Patienten zur Prophylaxe von Frakturen [45].

Auch über die notwendige Dosis an GKS zur Senkung der BMD und Erhöhung des Frakturrisikos herrscht Uneinigkeit. Natsui et al. (2006) bezogen ihre Ergebnisse auf Hoch-Dosis-Therapien [43], Vestergaard et al. (2003) gaben an, dass bereits eine niedrig dosierte Therapie das Frakturrisiko erhöhen kann [61]. Dieses wurde durch die Erkenntnisse der Arbeitsgruppe McKenzie et al. (2000) gestützt [92]. Ein Review von van Staa et al. (2005) gibt an, dass ab 5mg/d eine deutliche Reduktion der BMD erwartet werden kann [60].

Verschiedene andere Studien stützen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die BMD allein nicht ausreichend mit einer GKS-Therapie assoziiert ist, um das Auftreten einer GIOP und damit verbundene Frakturen vorherzusagen. Eine Studie von Kanis et al. (2004) mit 42.542 Probanden, wobei von 72% BMD-Werte vorlagen, zeigt ein erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen, welches jedoch unabhängig von der BMD ist. Zur genauen Klärung bedarf es einer größeren Studienkohorte sowie dem Gebrauch von anderen Risikofaktoren zur Identifizierung von Risikopatienten [93].

Ein aktuelles Review von Blavnsfeldt et al. (2018) sichtete fast 4000 Studien und schloss schließlich 7 randomisierte Studien, bei denen die Knochendichte einer Gruppe mit GKS-Therapie einer Placebo-Gruppe gegenübergestellt wurde, in ihre Auswertung ein. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied der Knochendichte zwischen diesen Gruppen erkennen, und kamen zu dem Ergebnis, dass die negativen Effekte der GKS auf die Knochendichte durch die Unterdrückung der Entzündung im Gesamtorganismus und die gesteigerte Aktivität der Patienten bei Fehlen von Schmerzen ausgeglichen werden könnten [94]. Auch Rizzoli et al. (2015) bewerten die chronische Entzündung als eine Ursache für Knochendichteverlust. Allerdings gehen sie nicht davon aus, dass der Einsatz von GKS dieses verringern könnte, sondern dass sich die negativen Auswirkungen beider Faktoren gegenseitig verstärken [55].

Es wird darüber diskutiert, dass die BMD allein möglicherweise nicht mehr die beste Aussagekraft für das Auftreten einer GIOP besitzt. Chang et al. (2015) gaben an, dass die errechnete BMD aus der DXA-Messung das Risiko für eine Fraktur bei GIOP-Patienten unterschätzt [72]. Der BMD-Wert sank bei seinen betrachteten Patienten dabei in den ersten 3-6 Monaten der GKS-Therapie nicht wesentlich ab, das Frakturrisiko stieg jedoch um bis zu 75% [72]. Dies suggeriert, dass die BMD allein den Einfluss der GKS auf die Knochenqualität und -stärke nicht ausreichend abbildet [72]. Selby et al. (2000) fanden in ihrer Kohorte heraus, dass es zwischen den BMD-Werten von Patienten mit GKS-Therapie und Patienten ohne Therapie keine Unterschiede gab [63]. Trotzdem wies die behandelte Gruppe eine signifikant höhere Rate an vertebrealen Frakturen auf [63]. Dies legt nahe, dass GKS auf die Mikroarchitektur der Knochen negativ wirken und nicht ausschließlich auf die BMD.

Es gibt viele Studien, welche inzwischen den TBS bei der Einschätzung des Risikos durch eine GKS-Therapie vorziehen, da dieser auch die Struktur des Knochens miteinbezieht und nicht nur die Dichte. So konnten Leib et al. (2016) bei Patienten unter GKS-Therapie im Vergleich zu einer nicht-behandelten Kontrollgruppe einen starken Abfall des TBS beobachten, ohne dass es zu einem Abfall der BMD kam [95]. McCloskey et al. (2016) bestätigten eine Assoziation zwischen einem erniedrigten TBS und einem erhöhten Frakturrisiko, unabhängig von der BMD [66]. Bei Bréban et al. (2012) war der TBS bei Patienten mit niedrigem Risiko der Betrachtung der reinen BMD überlegen, besonders bei Patienten, deren BMD im Bereich der Osteopenie lag [67]. Die International Society for Clinical Densitometry (ISCD) empfahl 2015 jedoch noch nicht, sich bei der Bestimmung des Frakturrisikos alleine auf den TBS zu verlassen [68]. Dies liegt laut Bandirali et al. (2015) unter anderem an einer schlechteren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im Vergleich zum DXA-Scan [96]. Der DVO bewertet ihn in der Leitlinie von 2014 als sinnvolle ergänzende Untersuchung zur Risikoeinschätzung für eine osteoporotische Fraktur [65]. Saag et al. (2016) untersuchten den Anstieg des TBS über 36 Monate unter Therapie mit Bisphosphonaten in der einen Gruppe und Teriparatid in der anderen Gruppe. Die BMD war nach Ende des Beobachtungszeitraums in beiden Gruppen gleich, der TBS in der Teriparatid-Gruppe jedoch signifikant gestiegen. Die Studie kam zu dem Schluss, dass sich der TBS auch zur Überprüfung der Therapieerfolge insbesondere beim Vergleich von anabolen und antiresorptiven Medikamenten eignet [69]. Diese Arbeit kann die Frage nach der Verlässlichkeit der BMD als Prädiktor für eine GIOP mit erhöhtem Frakturrisiko nicht abschließend klären, jedoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die BMD allein nicht ausreichend Aussagekraft besitzt. Zusätzlich können die Ergebnisse auch so interpretiert werden, dass im untersuchten Kollektiv diejenigen Faktoren, welche eine

GIOP mit erhöhtem Frakturrisiko weniger wahrscheinlich auftreten lassen (wie Substitution der Ernährung, Bewegung, Senkung der Krankheitsaktivität), stärker ausgeprägt waren und so die Knochendichte positiv beeinflusst wurde, was die nicht-signifikanten Ergebnisse zur Folge hatte.

5.1.2 Frakturrisiko

In der untersuchten Kohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Frakturrate ohne vorhergegangenes Trauma von Patienten mit einer erniedrigten BMD im Vergleich zu Patienten mit einer normalen BMD. Allerdings zeigten sich signifikante Unterschiede an einzelnen für die Osteoporose typischen Frakturlokalisationen wie der Brustwirbelsäule sowie den Rippen. Die kleinen Fallzahlen waren in dieser Arbeit der limitierende Faktor für eine tiefere Auswertung.

Viele aktuelle Studien gehen von einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen bei einer erniedrigten Knochendichte aus [77, 97, 98]. Eine brasilianische Studie von Pinheiro et al. (2009) fand, dass eine erniedrigte Knochendichte einen Risikofaktor für osteoporotische Frakturen darstellt [98].

Andere prospektive Studien haben allerdings gezeigt, dass das Risiko einer Fraktur zwar mit sinkender BMD stieg, die meisten Frakturen traten aber bei Patienten oberhalb der pathologischen Grenze von $-2,5$ SD auf [79, 99, 100]. In der Studie von Schuit et al. (2004) ereigneten sich nur 44% der nicht-vertebralen Frakturen bei Frauen mit einem T-Score von $< -2,5$, bei Männern sogar nur 21% [79]. Bei einer anderen Studie von Siris et al. (2004) hatten nur 18% der von Frakturen Betroffenen pathologische BMD-Werte [101]. Bei einer weiteren Studie gab es zwischen den BMD-Werten von Patienten mit und ohne osteoporotische vertebrale Frakturen keinen signifikanten Unterschied [102].

Diese oben vorgestellten Studien unterstützen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass der BMD-Wert allein nicht ausreicht, um die Frakturrate vorherzusagen. Die Arbeitsgruppe um Kanis et al. (2007) schlägt daher eine Kombination von verschiedenen klinischen Faktoren vor, um gefährdete Patienten zu identifizieren [103].

5.1.3 Alter

In dieser Arbeit konnte eine negative Korrelation der Knochendichte mit zunehmendem Alter festgestellt werden. So war die Knochendichte mit zunehmendem Alter geringer, der Altersunterschied der Durchschnittswerte zwischen der Osteoporose-Gruppe ($68,9 \pm 11,6$ Jahre) und der Normal-Gruppe ($59,3 \pm 13,5$ Jahre) lag bei 9,6 Jahren. Diese Ergebnisse reihen sich ein in die Ergebnisse anderer Studien. Das Alter eines Patienten ist einer der am besten etablierten

Risikofaktoren für eine Osteoporose. Der Konsensus besagt, dass ein zunehmendes Alter mit einer Verringerung der Knochendichtewerte assoziiert ist. Die Arbeitsgruppe um D. C. Bauer stellte z.B. schon 1993 in ihrer Studie fest, dass die Knochendichte in ihrer Kohorte alle 5 Jahre bei Patienten jenseits der 65 Jahre um ca. 5% sinkt [104]. Andere, aktuellere Studien bestätigen, dass mit dem Alter sowohl die kortikale Dicke der Knochen als auch deren trabekuläre Quervernetzungen abnehmen [48, 105, 106], wobei Seeman et al. einen stärkeren Knochendichteverlust bei Frauen als bei Männern festgestellt hat. Die Studie führte das Ergebnis darauf zurück, dass sich bei Männern mit zunehmendem Alter eher die gesamte Knochenmasse verringert, während Frauen mehr trabekuläre Verbindungen und damit Stabilität verlieren. Dieser Umbauprozess findet in der Menopause statt, in der der Östrogenspiegel sinkt. Dieser betrifft Frauen stärker und resultiert in einem schlechteren Verhältnis aus Belastung zu Knochenstärke bei Frauen als bei Männern [105, 106]. Die Abnahme der Knochendichte kann zudem auch mit einer Abnahme der Menge an Antioxidantien und damit einer höheren Angreifbarkeit gegen oxidativen Stress zusammenhängen. Zusätzlich negativ wird diese durch eine verringerte körperliche Aktivität im höheren Alter beeinflusst [105].

5.1.4 BMI

Es zeigte sich ebenfalls, dass die Knochendichte bei höherem BMI besser ist. Die Osteoporose-Gruppe mit einem durchschnittlichen BMI von $25,2 \text{ kg/m}^2 \pm 4,8$ weist niedrigere Werte der Knochendichte als die Normal-Gruppe mit $30,5 \text{ kg/m}^2 \pm 5,6$ auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Kang et al. (2016), der einen positiven Effekt eines höheren BMIs auf die Knochendichte zeigen konnte [105]. A. Skrzek berichtete, dass für seine Kohorte das Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken, bei einem BMI von $26,9 \text{ kg/m}^2$ am geringsten ist. Der weitere Anstieg des BMI führte jedoch nicht zu höheren BMD-Werten und einem damit verbundenen reduzierten Osteoporoserisiko [107]. Eine Studie aus dem Jahr 2008 gibt die kritische Grenze als einen BMI $< 22 \text{ kg/m}^2$ an, ab dem das Risiko für eine Osteoporose besonders bei älteren weiblichen Patienten erhöht ist [108]. Eine einheitliche Aussage, welcher BMI-Bereich als Optimum angenommen werden kann, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden und wird auch in Zukunft durch die Heterogenität der Weltpopulation schwierig sein.

Für den Grund der positiven Assoziation gibt es verschiedene Erklärungsversuche. Hier sollen zwei diskutiert werden. El Maghraoui spricht auch von einer positiven Korrelation eines höheren BMIs auf die Knochenmasse, ohne dabei genaue Zahlen zu nennen. Er hat zwei Erklärungsansätze für diesen Effekt. Zum einen könnten speziell Frauen in der Menopause durch ein erhöhtes Angebot an Steroidhormonen wie Östrogen, welches durch Stoffwechselfvorgänge in den

Fettzellen produziert wird und welche einen positiven Einfluss auf den Knochen besitzen, profitieren [109, 110]. Östrogen reduziert die Knochenresorption durch Erhöhung der Apoptoserate von Osteoklasten [111] und Senkung der Apoptoserate von Osteoblasten durch eine Aktivierung von OPG [88]. Gerade bei älteren Personen beider Geschlechter ist das Fettgewebe Hauptproduktionsort dieser Hormone [112]. Daher gilt dies nicht exklusiv für Frauen, sondern auch für ältere männliche Patienten [113].

Zum anderen wird der Knochen durch die höhere mechanische Belastung eher zur Bildung von Knochengewebe angeregt als bei leichteren Patienten [109]. Dieses wird gestützt durch eine Studie von Beck et al. (2001) an 4187 größtenteils weißen, älteren Frauen aus den USA. Ein höherer BMI war dort signifikant assoziiert mit einer höheren BMD, als Grund wurde u.a. eine größere Belastung auf das Skelett angegeben [114]. Dies liegt jedoch nicht an einer Zunahme der Fettmasse an sich, da Knochenmasse auf rein statische Kräfte mit schwächeren Wachstumsreizen als auf dynamische Kräfte reagiert [115, 116]. Vielmehr führt ein erhöhter BMI auch zu einer erhöhten fettfreien Körpermasse (überwiegend Muskelmasse, lean mass) da mehr Kraft für Alltagstätigkeiten aufgewendet werden muss. Diese Muskelaktivität erhöht wiederum die Knochenmasse [117, 118]. Dies wird auch gestützt durch Zhao et al. (2007). Sie beobachteten, dass eine reine Erhöhung der Fettmasse nicht automatisch zu einer Erhöhung der Knochenmasse führt und damit als knochenprotektiv angesehen werden kann. Stattdessen führte die erhöhte Fettmasse ohne Anstieg der fettfreien Körpermasse zu einer schlechteren BMD [119]. Dies suggeriert, dass die Beziehung zwischen einem erhöhten BMI und der BMD nicht so gut geklärt ist wie bisher angenommen.

5.1.5 Pflegebedarf/ Einschränkungen

Die Ergebnisse deuten auf einen erhöhten Pflegebedarf bei Patienten mit manifester Osteoporose hin. 64,5% der Mitglieder der Osteoporose-Gruppe verfügten bei Erhebung der Daten über eine Pflegestufe, bei der Osteopenie-Gruppe 41,9% und bei der Normal-Gruppe waren es 45,5%. Es ist nicht erhoben worden, ob der erhöhte Pflegebedarf aufgrund von Spätschäden einer RA aufgetreten war oder aus anderen Gründen.

Es konnten keine Studien gefunden werden, die sich direkt mit dem Pflegebedarf (need of care) in Beziehung mit einer erniedrigten BMD befassen. Zum Vergleich wurden Studien gewählt, die eine Beziehung zwischen RA und erhöhtem Pflegebedarf bzw. Einschränkungen im Alltagsleben herstellen. Eine dänische Studie von Albers et al. (1999) untersuchte die individuellen Folgen für die Patienten [120]. So gaben 43% der Patienten mit RA an, zusätzliche Ruhephasen während des

Tages zu brauchen. 41% waren von einer chronischen Fatigue betroffen. Die Freizeitaktivitäten wurden auf solche geändert, die für die Gelenke weniger belastend waren. 9% der Patienten mussten aufgrund der Erkrankung in eine behindertengerechte Umgebung umziehen. Mehr als die Hälfte der Patienten waren auf soziale Pflegedienste und Unterstützung angewiesen [120]. Dominick et al. (2004) beschrieben in ihrem Paper, dass es für RA-Patienten eine 30% höhere Wahrscheinlichkeit gäbe, Unterstützung bei der Körperpflege zu benötigen. Außerdem sei ihr Risiko verdoppelt, krankheitsbezogen ihre Freizeitaktivitäten einschränken zu müssen [121]. Auch Scott et al. (2005) gaben an, dass besonders Patienten mit starker Einschränkung auf soziale Betreuung angewiesen waren [13]. Ein Review von 2014 fand heraus, dass 80% der Betroffenen eine Bewegungseinschränkung in gewissem Maß entwickelten, 25% waren in ihren Alltagsaktivitäten eingeschränkt [122].

Pincus et al. berichteten, dass von 75 Patienten 51 einen signifikanten Funktionsverlust nach 9 Jahren aufwiesen, der die Ausübung alltäglicher Tätigkeit deutlich einschränkte [11]. Rupp et al. identifizierten chronischen Schmerz, Krankheitsaktivität, Gelenkzerstörung sowie depressive Symptome als Prädiktoren für spätere Einschränkungen [9].

Andere Studien haben als Anhaltspunkt für eine Einschränkung durch die RA den HAQ herangezogen. Auch wenn sich dieser in diesem Kollektiv nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied, so erkannte man doch an den erhöhten Werten der Osteoporose-Gruppe mit $1,08 \pm 0,91$ im Vergleich zur Osteopenie-Gruppe mit $0,81 \pm 0,78$ und der Normal-Gruppe mit $0,81 \pm 0,72$ eine deutlichere Einschränkung in Alltagstätigkeiten als in den anderen Gruppen. Bei einem HAQ-Wert von 1-2 spricht man von einer moderaten bis schweren Einschränkung, durchschnittliche Werte von Patienten mit RA wurden zwischen 0.8 und 1.2 angegeben [123]. Damit liegen die Patienten dieses Kollektives im erwarteten Bereich, jedoch sind die Patienten der Osteoporose-Gruppe stärker eingeschränkt. Allerdings gibt M. Wolfe zu bedenken, dass der HAQ mehr den Krankheitsprozess als das Outcome widerspiegelt [124]. Außerdem findet bei längerer Krankheitsdauer ein gewisser Gewöhnungseffekt statt, sodass mögliche Einschränkungen subjektiv als weniger stark wahrgenommen werden [124]. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen der Arbeitsgruppe um Scott et al. (2005), die eine j-förmige Kurve der HAQ-Werte im Verlauf der Erkrankung beschreibt [13]. Dabei gibt es einen Ausgangswert, bei dem die Erkrankung noch nicht so stark einschränkend ist, gefolgt von einem tieferen Wert bei Auftreten der ersten Funktionsverluste. Daraufhin findet bei den Patienten ein Coping statt, sodass die Werte wieder ansteigen [13]. Bezieht man die Ergebnisse dieser Studie mit ein, so ist der HAQ als individueller Verlaufsparemeter sicherlich geeignet, zur Einschätzung des Risikoprofils jedoch nicht.

Die Studienlage zum Parameter „Pflegebedarf“ ist relativ dünn. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen erhöhten Bedarf an Pflege bei Patienten mit RA mit einer Osteoporose. Daher sollte man dies bei der Behandlung dieser Patienten berücksichtigen.

5.1.6 Vitamin D

Überraschenderweise zeigte sich in den Ergebnissen, dass in diesem Patientenkollektiv die Patienten der Osteoporose-Gruppe über die höchsten Serum-Spiegel an 25(OH)-Vitamin D verfügten und die Patienten der Normal-Gruppe über die niedrigsten. Dies könnte auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass die Patienten der Osteoporose-Gruppe, da sie stärker betroffen sind, eher prophylaktische Medikation verschrieben bekommen haben oder diese aus Dringlichkeit eher einnehmen. Insgesamt spiegelt es aber die gute therapeutische Betreuung der Patienten wider, da dieser wichtige Risikofaktor einfach und relativ nebenwirkungsarm in den Griff bekommen werden kann. Gleichzeitig zeigt es auch einen gewissen Bias in der Auswahl der Patienten an, da alle eingeschlossenen Patienten an eine Spezialsprechstunde für Osteoporose in einer Hochschulambulanz angebunden waren.

Ein Review im New England Journal of Medicine von 2007 gab an, dass über eine Milliarde Menschen auf der Welt einen Vitamin D-Mangel aufweisen, definiert als Serumspiegel $<50\text{nmol/l}$ [125]. Diese Grenze nennt auch der DVO [65]. In den USA und Europa leiden je nach Studie stark variierend 40-100% der älteren Männer und Frauen unter einem Vitamin D₃-Mangel, von den Frauen, die gegen Osteoporose bereits behandelt werden, sind es 50% [125]. Ein anderes Review spricht von Zahlen von 57% der hospitalisierten Patienten in den USA sowie 70-100% der hospitalisierten Patienten in Europa [126].

Vitamin D-Spiegel sind in Gegenden nahe dem Äquator höher als in Europa und den USA, allerdings zeigten auch Studien von der arabischen Halbinsel und aus Australien einen Vitamin D-Mangel von bis zu 50% bei Kindern und Erwachsenen an. Dies wurde damit begründet, dass aus Schutz vor Hautkrebs sowie aus kulturellen Gründen im Alltag wenig Haut sonnenexponiert ist [125]. Diese Zahlen unterstützen den Verdacht, dass bei der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie ein für die Normalbevölkerung nicht repräsentatives Kollektiv in Bezug auf Vitamin D-Mangel untersucht wurde.

Durch Vitamin-D-Supplementierung konnte in einer longitudinalen Studie aus Frankreich über 3 Jahre die Knochendichte, gemessen durch DXA-Scan, nach 18 Monaten gehoben werden. Das Frakturrisiko an der Hüfte war in der Gruppe, die Vitamin-D-Präparate erhielt, um 43% reduziert [127]. Diese positive Wirkung auf die BMD konnten Ferlin et al. (2015) sowie Chapuy et al. (2002)

bestätigen [128, 129]. Eine Studie zeigte, dass die Gabe von Vitamin D 3 den Verlust von Knochenmasse stoppen und diese aufbauen kann, jedoch konnte dieser Effekt nur bei Patienten beobachtet werden, die im betrachteten Zeitraum eine GKS-Therapie bekamen [130].

Die DVO wertet den Vitamin D-Spiegel als behebbaren Risikofaktor und empfiehlt bei Patienten mit Osteoporose oder einem erhöhten Sturzrisiko eine tägliche Vitamin D-Gabe [65]. Im untersuchten Patientenkollektiv nahmen über 90% des Patientenkollektivs unabhängig der Gruppe Vitamin-D-Präparate ein.

5.1.7 Bisphosphonate

Der Vergleich der BMD-Gruppen zeigte signifikante Unterschiede bei der Einnahme von Bisphosphonaten an. So hatten in der Osteoporose-Gruppe 25,0% Bisphosphonate verschrieben bekommen, in der Osteopenie-Gruppe 19,6% und in der Normal-Gruppe 6,3%.

Bisphosphonate sind als erste Stufe der antiresorptiven Therapie nach Leitlinie des DVO bei einem erhöhten Risiko für eine osteoporotische Fraktur indiziert [65]. Bis zu $\frac{3}{4}$ der Patienten mit einer GIOP werden unzureichend prophylaktisch behandelt [45, 80]. Massafra et al. (2013) geben an, dass nur 39% der Betroffenen eine antiresorptive Therapie erhalten [81]. Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv zeigte insgesamt eine gute Versorgung der Patienten mit Bisphosphonaten.

5.1.8 Größenverlust

Der Größenverlust der Patienten war mit sinkender BMD in der untersuchten Patientengruppe stärker ausgeprägt. Dies deckt sich mit dem Ergebnis einer Studie von Salina et al. von 1994, bei der ab einem Größenverlust von $>4\text{cm}$ mit einem signifikanten Knochendichteverlust zu rechnen war. Er wird als klinischer Risikofaktor für eine Osteoporose empfohlen [131]. Eine prospektive Studie, die über 15 Jahre Patienten beobachtete, konnte zeigen, dass ein Größenverlust von $>3\text{cm}$ mit einer signifikanten Abnahme der BMD assoziiert war [132]. Dieser konnte teilweise durch einen geringeren Durchmesser der Bandscheiben und einen Haltungsunterschied erklärt werden. Häufig kann der Größenverlust jedoch auch auf vertebrale Frakturen zurückzuführen sein. So beschreiben Tobias et al. (2007) einen steigenden Verlust der Körpergröße, je mehr vertebrale Frakturen stattgefunden haben. So wiesen Patienten mit ≥ 2 vertebrale Frakturen einen Größenverlust von $4,7\text{cm}$ auf [133]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer hawaiianischen Studie [134]. Siminoski et al. legen in ihrer Studie eine Grenze von $>2\text{cm}$ Größenverlust in 3 Jahren fest, ab der mit einem erhöhten Risiko für vertebrale Frakturen zu rechnen ist [135]. Auch wenn in der Literatur keine eindeutige Grenze identifiziert werden konnte, so kann, im Konsens

mit den Ergebnissen dieser Arbeit, ein Größenverlust als Risikofaktor für eine osteoporotische Fraktur gewertet werden.

5.2 Diskussion der Methodik

Der verwendete Datensatz wurde von der Arbeitsgruppe der Rheumatologie Charité Mitte unter immer gleichen Bedingungen mit dem gleichen DXA-Scan-Gerät erhoben. Dieses ermöglichte eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Daten.

Die DXA-Scan-Methode gilt aktuell als Goldstandard der Knochendichtemessung bei Osteoporose allgemein und bei GIOP [65]. Viele vergleichbare Studien haben diese Methode ebenfalls bei ihrer Auswertung verwendet [43, 45, 60, 61, 63, 80].

Kritisiert wird an der BMD eine unzureichende Auskunft über die Qualität des Knochens [64]. So konnte in einer Studie von 2007 anhand der BMD nicht zwischen Patienten, die eine vertebrale Fraktur erlitten hatten, und Patienten, die keine aufwiesen, unterschieden werden [102]. Bei einer Studie an postmenopausalen Frauen aus dem Jahr 2004 verfügten nur 18% derer, die von einer Fraktur betroffen waren, über BMD-Werte von $<-2,5$ SD [101]. Eine Studie von Chang et al. (2015) gab basierend auf ihren Ergebnissen zu bedenken, dass besonders zu Beginn einer GKS-Therapie das Frakturrisiko durch die BMD unterschätzt wird [72]. Bei einer Studie zur Überprüfung des Therapieerfolges bei antiresorptiver Behandlung konnte ein Anstieg der BMD nur unzureichend das gesunkene Risiko erklären [136]. Dies kann dadurch erklärt werden, dass sich osteoporotische Veränderungen auf den trabekulären Anteil des Knochens und damit eher auf die Struktur als auf die Dichte auswirken, was mit der BMD alleine nicht darstellbar ist [64, 66].

In Kapitel 2.3 wird der TBS vorgestellt. Ergebnisse einiger Studien belegen, dass er womöglich die Stabilität und Struktur des Knochens besser darstellen kann [66, 67]. Link et al. (2016) nennen gute Argumente für die zusätzliche Verwendung des TBS ergänzend zur BMD. Allerdings wird zu bedenken gegeben, dass die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse noch nicht optimal ist und eine Untergrenze fehlt, ab der man von einem erhöhten Risiko für Frakturen ausgehen kann [64]. Auch der DVO spricht sich für eine zusätzliche Verwendung des TBS aus, nicht als Ersatzwert für eine DXA-Messung [65].

Andere in Kapitel 2.3 vorgestellte Messmethoden sind entweder strahlenreicher (QCT [64, 65]), teurer (QCT und MRT [64, 72]), schlechter etabliert in Bezug auf Messort und -parameter (QUS [70]) oder schlechter verfügbar (MRT [64]). Unter Abwägung des Kostenaspektes, der

Zugänglichkeit, der Etablierung der Methode sowie der Strahlenbelastung ist die DXA-Methode für diese Studie bei der momentanen Forschungslage die geeignetste gewesen.

In der Sprechstunde wurde detailliert nach der Einnahme von GKS gefragt. Daraus errechnet sich die Kumulativdosis sowie die Einnahmedauer. Es handelt sich bei diesen Angaben immer um einen Näherungswert, da es in Deutschland kein zentrales Register mit allen medizinischen Daten der Patienten bzgl. Medikation und Dosis gibt, sondern auf Arztbriefe, aktuelle Medikation sowie Patientenangaben zurückgegriffen werden muss. Es ist in Deutschland allerdings nicht möglich, diese Daten anders zu erheben aus oben genannten Gründen. Durch die Fragen der Untersucher wurde daher der realistischste Näherungswert erhoben. Eine Studie aus Dänemark verwendete zur Ermittlung der Kumulativdosis eine landeseigene Datenbank, die alle Verschreibungen der GKS enthielt [61]. Auch die Studien von Steinbuch et al. (2004) und van Staa et al. (2000) verwendeten Datenbanken zur Erhebung der Daten [137, 138]. Bei diesen Studien handelte es sich jedoch um retrospektive Studien, weshalb eine andere Vorgehensweise nicht möglich war. Die Studie, auf der diese Arbeit beruht, wurde prospektiv aufgebaut. Eine prospektive Multi-Center Kohortenstudie aus Italien erhob die Daten zu GKS-Einnahme vergleichbar mit dieser Studie durch Patientenbefragungen [81]. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die bestmögliche Variante zur Erhebung der Daten angewendet worden ist.

5.3 Limitationen

Das untersuchte Patientenkollektiv war zum Zeitpunkt der Datenauswertung mit $n=207$ noch relativ klein, was sich vor allem bei der Einteilung in Gruppen bemerkbar macht. So ist die Osteoporose-Gruppe mit 40 Patienten die kleinste, dann folgt die Normal-Gruppe mit 63 Patienten und die Osteopenie-Gruppe mit 102 Patienten. Da besonders der Kontrast der Osteoporose-Gruppe mit der Normal-Gruppe bei der Auswertung interessant war, hat die geringe Fallzahl sowie die unterschiedliche Gruppenstärke die statistische Auswertung einiger Parameter limitiert. Allerdings handelte es sich bei dieser Arbeit nur um ein Zwischenergebnis, sodass bei der Endauswertung mit einem größeren Kollektiv zu rechnen ist.

Eine weitere Schwierigkeit war, dass die Datensätze der Patienten nicht immer komplett waren. Dies ist wie in 4.1 beschrieben der noch nicht abgeschlossenen Übertragung der erhobenen Daten von Papier in die elektronische Form zuzuschreiben, da diese Arbeit einer Zwischenauswertung der Daten ist. Da bis auf den Punkt „Einkommen“ mit 62,0% jedoch Daten von über 80% der Patienten vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse repräsentativ für das

untersuchte Patientenkollektiv sind. Bei der finalen Datenauswertung am Ende der Studie wird das Übertragungsproblem keine Relevanz mehr haben.

Die Errechnung der Kumulativdosis sowie die Einnahmedauer von GKS wurde durch Patientenbefragung erhoben. Wie in 5.2 diskutiert worden ist, ist es im Nachhinein nicht möglich, jede Einnahme von GKS zu rekonstruieren (durch wechselnde Haus- und Fachärzte, Umzüge, mangelndes Gedächtnis u.a.), sodass sich auf Arztbriefe, aktuelle Medikation sowie Patientenangaben verlassen werden musste. Durch die Fragen der Untersucher wurde der realistischste Näherungswert erhoben. Dieses Vorgehen deckt sich mit dem anderer vergleichbarer Studien, eine mögliche Diskrepanz zur realen Kumulativdosis muss an dieser Stelle jedoch erwähnt werden.

Einige Blut- und Urinwerte wurden nicht bei allen Patienten abgenommen, da es keine Indikation dafür gab, bzw. wurden sie erst nach Beginn der Arbeit standardmäßig in die Studie inkludiert. Daher gibt es bei einigen Laborparametern keine vollständigen Daten. Es ist auch in Zukunft nicht sinnvoll, nicht indizierte Untersuchungen nur der Vollständigkeit halber durchzuführen. Es ist davon auszugehen, dass nach Abschluss der Studie ausreichend Patienten eingeschlossen sein werden, um eine Subgruppenanalyse der Laborparameter in die Datenauswertung aufzunehmen.

Die Interpretation der Ergebnisse der Frakturparameter wurde dadurch erschwert, dass bei der Datenerhebung die einzelnen Frakturorte sowie Frakturen ohne adäquates Trauma allgemein erfragt wurden, sodass es im Nachhinein nicht klar ersichtlich war, welche Fraktur an welchem Ort einer Fraktur ohne vorausgegangenes Trauma entspricht. Eine zukünftige genauere Trennung der sich überschneidenden Parameter wäre daher sinnvoll.

5.4 Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Arbeit einige Parameter identifiziert werden konnten, die das Auftreten einer GIOP wahrscheinlicher machen. Allerdings müssen Interaktionen zwischen den Parametern in der Zukunft noch näher untersucht werden. Zusätzlich könnte bei einer zukünftigen Arbeit der Fokus mehr auf die positiven Faktoren wie Senkung der Krankheitsaktivität, medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten, Substitution von Vitamin D und Calcium, regelmäßige Bewegung oder Nikotin- und Alkoholabstinenz gerichtet werden, um den Effekt einer frühen Intervention zur Krankheitsprävention zu quantifizieren.

Interessant wäre nach Abschluss der zugrundeliegenden Studie und mit der dann vorhandenen höheren Fallzahl eine genauere Betrachtung der sozioökonomischen Faktoren wie Einkommen und Bildung, welche in diesem Kollektiv Trends erkennen ließen, sowie der hormonellen Achse.

Ein Fokus für zukünftige Studien könnte sein, ob es in den verschiedenen Behandlungsregimen Unterschiede zur Knochendichte gibt. Das gleiche gilt für einige Laborwerte wie Desoxypyridinolin.

Auch eine Betrachtung des TBS bzw. Gegenüberstellung zur BMD wäre in der Zukunft möglich aufgrund der genaueren Einbeziehung der Mikroarchitektur des Knochens, auf die in dieser Arbeit bereits eingegangen wurde.

Beim Zusammenhang zwischen BMI und BMD könnte in Zukunft die Zusammensetzung des Körpers in den Anteil der Fettmasse sowie fettfreie Masse und ihr Einfluss auf die Knochendichte näher betrachtet werden, da es dazu in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse gibt.

6. Literatur

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 58(1):15–25. doi:10.1002/art.23177
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA (2006) Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria. A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 36(3):182–188. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.08.006
3. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Liang MH, Pillemer SR, Steen VD, Wolfe F (1998) Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis & Rheumatism* 41(5):778–799. doi:10.1002/1529-0131(199805)41:5<778::AID-ART4>3.0.CO;2-V
4. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, Scott D, Silman A (2002) The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom. New estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 41(7):793–800
5. Kvien TK (2004) Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 22(2 Suppl 1):1–12
6. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC (2003) Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States. Effect of different methods of case classification. *Arthritis & Rheumatism* 48(4):917–926. doi:10.1002/art.10897
7. Klareskog L, Catrina AI, Paget S (2009) Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 373(9664):659–672. doi:10.1016/S0140-6736(09)60008-8
8. Michaud K, Wolfe F (2007) Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21(5):885–906. doi:10.1016/j.berh.2007.06.002
9. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ, Jacobi CE, van den Bos GAM (2006) Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis. Association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scand J Rheumatol* 35(3):175–181. doi:10.1080/03009740500343260
10. Solomon DH (2003) Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagnosed With Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 107(9):1303–1307. doi:10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
11. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK (1984) Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis & Rheumatism* 27(8):864–872. doi:10.1002/art.1780270805
12. Verstappen SMM, Bijlsma JWJ, Verkleij H, Buskens E, Blaauw AAM, ter Borg EJ, Jacobs JWJ (2004) Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis & Rheumatism* 51(3):488–497. doi:10.1002/art.20419

13. Scott DL, Smith C, Kingsley G (2005) What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19(1):117–136. doi:10.1016/j.berh.2004.08.007
14. Allaire S, Wolfe F, Niu J, Lavalley MP (2008) Contemporary prevalence and incidence of work disability associated with rheumatoid arthritis in the US. *Arthritis & Rheumatism* 59(4):474–480. doi:10.1002/art.23538
15. Eberhardt K (2009) Very early intervention is crucial to improve work outcome in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 36(6):1104–1106. doi:10.3899/jrheum.090174
16. Cooper NJ (2000) Economic burden of rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology* 39(1):28–33. doi:10.1093/rheumatology/39.1.28
17. Yelin E, Henke C, Epstein W (1987) The work dynamics of the person with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 30(5):507–512
18. Augustsson J, Neovius M, Cullinane-Carli C, Eksborg S, van Vollenhoven RF (2010) Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce. Potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Annals of the Rheumatic Diseases* 69(1):126–131. doi:10.1136/ard.2009.108035
19. ter Wee MM, Lems WF, Usan H, Gulpen A, Boonen A (2012) The effect of biological agents on work participation in rheumatoid arthritis patients. A systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 71(2):161–171. doi:10.1136/ard.2011.154583
20. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T (2010) Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s. Data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 12(2):R42. doi:10.1186/ar2951
21. Radner H, Smolen JS, Aletaha D (2014) Remission in rheumatoid arthritis. Benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther* 16(1):R56. doi:10.1186/ar4491
22. Sokka T, Abelson B, Pincus T (2008) Mortality in rheumatoid arthritis. 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 26(5 Suppl 51):S35-61
23. Provan SA, Semb AG, Hisdal J, Strandén E, Agewall S, Dagfinrud H, Angel K, Atar D, Kvien TK (2011) Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis. A cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis* 70(5):812–817. doi:10.1136/ard.2010.141523
24. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G-R, Pattloch D, Zink A, Strangfeld A (2015) Mortality in rheumatoid arthritis. The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 74(2):415–421. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204021
25. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Marynchenko M, Kidolezi Y, Cifaldi M (2010) Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Curr Med Res Opin* 26(1):77–90. doi:10.1185/03007990903422307
26. Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G (2008) The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment. Health burden and costs. *Eur J Health Econ* 8 Suppl 2:S49-60. doi:10.1007/s10198-007-0088-8

27. Huscher D, Mittendorf T, Hinüber U von, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, Bischoff S, Zink A (2015) Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Annals of the Rheumatic Diseases* 74(4):738–745. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204311
28. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ (2000) Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism* 43(1):30–37. doi:10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B
29. McInnes IB, Schett G (2011) The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 365(23):2205–2219. doi:10.1056/NEJMra1004965
30. Briot K, Geusens P, Em Bultink I, Lems WF, Roux C (2017) Inflammatory diseases and bone fragility. *Osteoporos Int* 28(12):3301–3314. doi:10.1007/s00198-017-4189-7
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 31(3):315–324
32. Cascão R, Moura RA, Perpétuo I, Canhão H, Vieira-Sousa E, Mourão AF, Rodrigues AM, Polido-Pereira J, Queiroz MV, Rosário HS, Souto-Carneiro MM, Graca L, Fonseca JE (2010) Identification of a cytokine network sustaining neutrophil and Th17 activation in untreated early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 12(5):R196. doi:10.1186/ar3168
33. Kim K-W, Kim H-R, Park J-Y, Park J-S, Oh H-J, Woo Y-J, Park M-K, Cho M-L, Lee S-H (2012) Interleukin-22 promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis through induction of RANKL in human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 64(4):1015–1023. doi:10.1002/art.33446
34. Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J (2012) Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 32(11):3397–3403. doi:10.1007/s00296-011-2175-5
35. Lee DM, Weinblatt ME (2001) Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 358(9285):903–911. doi:10.1016/S0140-6736(01)06075-5
36. Herold G (2012) *Innere Medizin 2012. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Selbstverl., Köln
37. Schneider M (2011) *Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis.* www.dgrh.de/leitlinien.html, 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg
38. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St.Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T (2016) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 68(1):1–26. doi:10.1002/art.39480
39. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, Luukkainen R, Vuori K, Paimela L, Blåfield H, Hakala M, Leirisalo-Repo M (2004) Impact of initial aggressive drug

- treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis. A five-year randomized followup trial. *Arthritis & Rheumatism* 50(1):55–62. doi:10.1002/art.11436
40. van der Kooij SM, Vries-Bouwstra JK de, Goekoop-Ruiterman YPM, Ewals JAPM, Han KH, Hazes JMW, Kerstens PJSM, Peeters AJ, van Zeben D, Breedveld FC, Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, Allaart CF (2009) Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 61(1):4–12. doi:10.1002/art.24367.
 41. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. 2016 update. *Ann Rheum Dis* 76(6):960–977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
 42. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW (2014) The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases--positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther* 16 Suppl 2:S2. doi:10.1186/ar4686
 43. Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, Ozasa A, Ozaki S, Nakao K (2006) High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 17(1):105–108. doi:10.1007/s00198-005-1923-3
 44. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE (1994) Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. An analysis of serious adverse events. *Am J Med* 96(2):115–123. doi:10.1016/0002-9343(94)90131-7
 45. Warriner AH, Saag KG (2013) Prevention and treatment of bone changes associated with exposure to glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep* 11(4):341–347. doi:10.1007/s11914-013-0173-0
 46. van der Goes MC, Jacobs JWG, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkers MAM, Buttgerit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, Da Silva JAP, Guillevin L, Holland M, Kirwan JR, Rovensky J, Saag KG, Severijns G, Webber S, Westhovens R, Bijlsma JWJ (2010) Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 69(6):1015–1021. doi:10.1136/ard.2009.114579
 47. Neumann E, Müller-Ladner U, Frommer KW (2014) Entzündung und Knochenmetabolismus. *Z Rheumatol* 73(4):342–348. doi:10.1007/s00393-013-1288-5
 48. Vis M, Güler-Yüksel M, Lems WF (2013) Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporos Int* 24(10):2541–2553. doi:10.1007/s00198-013-2334-5
 49. Scheven E von, Corbin KJ, Stagi S, Stefano S, Cimaz R (2014) Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases. Epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 12(3):289–299. doi:10.1007/s11914-014-0228-x
 50. Wieliczko M, Matuszkiewicz-Rowińska J (2013) Homeostaza wapnia. *Wiad Lek* 66(4):299–302

51. Klinker R, Silbernagl S (2010) Physiologie, 6. Aufl. G. Thieme, Stuttgart
52. Blaine J, Chonchol M, Levi M (2015) Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10(7):1257–1272. doi:10.2215/CJN.09750913
53. Peterson MC, Riggs MM (2010) A physiologically based mathematical model of integrated calcium homeostasis and bone remodeling. *Bone* 46(1):49–63. doi:10.1016/j.bone.2009.08.053
54. Niethard FU, Pfeil J, Birnbaum K (2005) Orthopädie. [mit CD-ROM klinisch-orthopädische Untersuchung], 5. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
55. Rizzoli R, Biver E (2015) Glucocorticoid-induced osteoporosis. Who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol* 11(2):98–109. doi:10.1038/nrrheum.2014.188
56. Silverman SL, Lane NE (2009) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 7(1):23–26
57. Dachverband Osteologie e.V. (2017) Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Dachverband Osteologie e.V. http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf. Zugegriffen: 08. Januar 2019
58. (1993) Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94(6):646–650
59. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9(8):1137–1141. doi:10.1002/jbmr.5650090802
60. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C (2005) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. June, 2000. *J Bone Miner Res* 20(8):1487–94; discussion 1486. doi:10.1359/jbmr.2005.20.8.1486
61. Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, Rejnmark L, Sørensen HT, Mosekilde L (2003) Corticosteroid use and risk of hip fracture. A population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med* 254(5):486–493
62. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13(10):777–787. doi:10.1007/s001980200108
63. Selby PL, Halsey JP, Adams KR, Klimiuk P, Knight SM, Pal B, Stewart IM, Swinson DR (2000) Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 15(5):952–956. doi:10.1359/jbmr.2000.15.5.952
64. Link TM, Heilmeier U (2016) Bone Quality-Beyond Bone Mineral Density. *Semin Musculoskelet Radiol* 20(3):269–278. doi:10.1055/s-0036-1592365
65. Dachverband Osteologie e.V. (2014) Entwurf für DVO-Leitlinien zur Therapie der Osteoporose. DVO. <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kurzfassung%20und%20Langfassung%20Version%201a%2012%2001%202016.pdf>. Zugegriffen: 18. Dezember 2017

66. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC (2016) A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 31(5):940–948. doi:10.1002/jbmr.2734
67. Bréban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, Roux C (2012) Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom* 15(3):260–266. doi:10.1016/j.jocd.2012.01.007
68. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD (2015) Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT. Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom* 18(3):274–286. doi:10.1016/j.jocd.2015.06.013
69. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, Kohlmeier LA, Krohn KD, Leib ES, MacLaughlin EJ, Alam J, Simonelli C, Taylor KA, Marcus R (2016) Trabecular Bone Score in Patients With Chronic Glucocorticoid Therapy-Induced Osteoporosis Treated With Alendronate or Teriparatide. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68(9):2122–2128. doi:10.1002/art.39726
70. Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M (2006) Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures. A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 21(7):1126–1135. doi:10.1359/jbmr.060417
71. Bøyesen P, Haavardsholm EA, Ostergaard M, van der Heijde D, Sesseng S, Kvien TK (2011) MRI in early rheumatoid arthritis. Synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 70(3):428–433. doi:10.1136/ard.2009.123950
72. Chang G, Rajapakse CS, Regatte RR, Babb J, Saxena A, Belmont HM, Honig S (2015) 3 Tesla MRI detects deterioration in proximal femur microarchitecture and strength in long-term glucocorticoid users compared with controls. *J Magn Reson Imaging* 42(6):1489–1496. doi:10.1002/jmri.24927
73. Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R (2013) The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST). An analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 110(4):52–57. doi:10.3238/arztebl.2013.0052
74. Holroyd C, Cooper C, Dennison E (2008) Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22(5):671–685. doi:10.1016/j.beem.2008.06.001
75. Konnopka A, Jerusel N, König H-H (2009) The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany. Estimation for 2002 and projection until 2050. *Osteoporos Int* 20(7):1117–1129. doi:10.1007/s00198-008-0781-1
76. Marcus R (1996) Clinical review 76. The nature of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81(1):1–5. doi:10.1210/jcem.81.1.8550734
77. Pinheiro MM, Castro CM, Szejnfeld VL (2006) Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of Brazilian elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61(2):196–203

78. Marshall D, Johnell O, Wedel H (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312(7041):1254–1259.
doi:10.1136/bmj.312.7041.1254
79. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, Laet CEDH de, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM, Pols HAP (2004) Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 34(1):195–202
80. Majumdar SR, Lix LM, Morin SN, Yogendran M, Metge CJ, Leslie WD (2013) The disconnect between better quality of glucocorticoid-induced osteoporosis preventive care and better outcomes: a population-based cohort study. *J Rheumatol* 40(10):1736–1741. doi:10.3899/jrheum.130041
81. Massafra U, Migliaccio S, Bancheri C, Chiacchiararelli F, Fantini F, Leoni F, Martin LS, Migliore A, Muccifora B, Napolitano C, Pastore R, Ragno A, Ronzoni S, Rotondi M, Tibaldi M, Villa P, Vinicola V, D'Erasmus E, Falaschi P, Minisola G (2013) Approach in glucocorticoid-induced osteoporosis prevention. Results from the Italian multicenter observational EGEO study. *J Endocrinol Invest* 36(2):92–96. doi:10.3275/8288
82. Scheidt-Nave C, Starker A (2005) Osteoporoseprävalenz und assoziierte Versorgungsmuster bei Frauen im Alter ab 45 Jahren in Deutschland. Ergebnisse des ersten telefonischen Gesundheitssurveys 2003. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 48(12):1338–1347. doi:10.1007/s00103-005-1166-7
83. Keller S, Bolster MB, Oza A, Rai SK, Lu L, Zhang Y, Choi HK (2017) Secular Trends in the Risk of Fragility Fracture Among Patients with Rheumatoid Arthritis: A General Population-Based Study; *Arthritis Rheumatol*. 2017; suppl 10 (69). <https://acrabstracts.org/abstract/secular-trends-in-the-risk-of-fragility-fracture-among-patients-with-rheumatoid-arthritis-a-general-population-based-study/>.
Zugegriffen: 11. November 2018
84. Wetzke M, Behrens L, Happel CK (2009) *Basics bildgebende Verfahren*, 2. Aufl. Basics. Elsevier, Urban & Fischer, München
85. General Electric Company (2011) Low patient dose with GE bone densitometry. Case Study. http://www3.gehealthcare.com.au/~-/media/documents/us-global/products/bone-health/brochures/case%20studies/gehc-casestudy_bone-densitometry-dose-comparison.pdf.
Zugegriffen: 15. Januar 2018
86. WHO Tech Rep. Ser. (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843:1–129
87. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (2006) *Multivariate Analysemethoden*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
88. Weitzmann MN, Pacifici R (2006) Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 116(5):1186–1194. doi:10.1172/JCI28550

89. Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF (1992) Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporos Int* 2(2):103–105
90. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM (1995) Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22(6):1055–1059
91. Laan RFJM (1993) Low-Dose Prednisone Induces Rapid Reversible Axial Bone Loss in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 119(10):963. doi:10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00001
92. McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A, Dale J, Deloria M, Blackwelder W, Straus SE (2000) Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomized, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 27(9):2222–2226
93. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, Laet C de, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HAP, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D (2004) A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 19(6):893–899. doi:10.1359/JBMR.040134
94. Blavnsfeldt A-BG, Thurah A de, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, Hauge E-M (2018) The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Bone* 114:172–180. doi:10.1016/j.bone.2018.06.008
95. Leib ES, Winzenrieth R (2016) Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int* 27(1):39–48. doi:10.1007/s00198-015-3211-1
96. Bandirali M, Poloni A, Sconfienza LM, Messina C, Papini GDE, Petrini M, Ulivieri FM, Di Leo G, Sardanelli F (2015) Short-term precision assessment of trabecular bone score and bone mineral density using dual-energy X-ray absorptiometry with different scan modes. An in vivo study. *Eur Radiol* 25(7):2194–2198. doi:10.1007/s00330-015-3606-6
97. Johansson H, Kanis JA, McCloskey EV, Odén A, Devogelaer J-P, Kaufman J-M, Neuprez A, Hiligsmann M, Bruyere O, Reginster J-Y (2011) A FRAX® model for the assessment of fracture probability in Belgium. *Osteoporos Int* 22(2):453–461. doi:10.1007/s00198-010-1218-1
98. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB (2009) Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int* 20(3):399–408. doi:10.1007/s00198-008-0680-5
99. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W (2000) Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int* 11(2):120–127. doi:10.1007/PL00004173
100. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Laet C de, Dawson A (2000) Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 27(5):585–590

101. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML (2004) Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 164(10):1108–1112. doi:10.1001/archinte.164.10.1108
102. Arabi A, Baddoura R, Awada H, Khoury N, Haddad S, Ayoub G, El-Hajj Fuleihan G (2007) Discriminative ability of dual-energy X-ray absorptiometry site selection in identifying patients with osteoporotic fractures. *Bone* 40(4):1060–1065. doi:10.1016/j.bone.2006.11.017
103. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, Laet C de, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer C, Goltzman D, Hans D, Krieg M-A, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott A-M, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N (2007) The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 18(8):1033–1046. doi:10.1007/s00198-007-0343-y
104. Bauer DC (1993) Factors Associated with Appendicular Bone Mass in Older Women. *Ann Intern Med* 118(9):657. doi:10.7326/0003-4819-118-9-199305010-00001
105. Kang H, Chen Y-M, Han G, Huang H, Chen W-Q, Wang X, Zhu Y-Y, Xiao S-M (2016) Associations of Age, BMI, and Years of Menstruation with Proximal Femur Strength in Chinese Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 13(2):157. doi:10.3390/ijerph13020157
106. Seeman E (2001) During aging, men lose less bone than women because they gain more periosteal bone, not because they resorb less endosteal bone. *Calcif Tissue Int* 69(4):205–208
107. Skrzek A, Kozieł S, Ignasiak Z (2014) The optimal value of BMI for the lowest risk of osteoporosis in postmenopausal women aged 40-88 years. *Homo* 65(3):232–239. doi:10.1016/j.jchb.2014.01.003
108. Coin A, Perissinotto E, Enzi G, Zamboni M, Inelmen EM, Frigo AC, Manzato E, Busetto L, Buja A, Sergi G (2008) Predictors of low bone mineral density in the elderly: the role of dietary intake, nutritional status and sarcopenia. *Eur J Clin Nutr* 62(6):802–809. doi:10.1038/sj.ejcn.1602779
109. El Maghraoui A, Guerboub AA, Mounach A, Ghozlani I, Nouijai A, Ghazi M, Achemlal L, Bezza A, Tazi MA (2007) Body mass index and gynecological factors as determinants of bone mass in healthy Moroccan women. *Maturitas* 56(4):375–382. doi:10.1016/j.maturitas.2006.10.004
110. Lau EMC, Leung PC, Kwok T, Woo J, Lynn H, Orwoll E, Cummings S, Cauley J (2006) The determinants of bone mineral density in Chinese men--results from Mr. Os (Hong Kong), the first cohort study on osteoporosis in Asian men. *Osteoporos Int* 17(2):297–303. doi:10.1007/s00198-005-2019-9
111. Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M (1997) Estrogen Inhibits Bone Resorption by Directly Inducing Apoptosis of the Bone-resorbing Osteoclasts. *J Exp Med* 186(4):489–495. doi:10.1084/jem.186.4.489

112. Bélanger C, Luu-The V, Dupont P, Tchernof A (2002) Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res* 34(11-12):737–745. doi:10.1055/s-2002-38265
113. Reid IR (2008) Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int* 19(5):595–606. doi:10.1007/s00198-007-0492-z
114. Beck TJ, Oreskovic TL, Stone KL, Ruff CB, Ensrud K, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR (2001) Structural adaptation to changing skeletal load in the progression toward hip fragility: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 16(6):1108–1119. doi:10.1359/jbmr.2001.16.6.1108
115. Forwood MR, Turner CH (1995) Skeletal adaptations to mechanical usage: results from tibial loading studies in rats. *Bone* 17(4 Suppl):197S-205S
116. Lanyon LE, Rubin CT (1984) Static vs dynamic loads as an influence on bone remodelling. *J Biomech* 17(12):897–905
117. Burr DB (1997) Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *J Bone Miner Res* 12(10):1547–1551. doi:10.1359/jbmr.1997.12.10.1547
118. Ilich-Ernst J, Brownbill RA, Ludemann MA, Fu R (2002) Critical factors for bone health in women across the age span: how important is muscle mass? *Medscape Womens Health* 7(3):2
119. Zhao L-J, Liu Y-J, Liu P-Y, Hamilton J, Recker RR, Deng H-W (2007) Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92(5):1640–1646. doi:10.1210/jc.2006-0572
120. Albers JM, Kuper HH, van Riel PL, Prevoe ML, van 't Hof MA, van Gestel AM, Severens JL (1999) Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 38(5):423–430. doi:10.1093/rheumatology/38.5.423
121. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA (2004) Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health Qual Life Outcomes* 2:5. doi:10.1186/1477-7525-2-5
122. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ (2014) Incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States. Stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 95(5):986-995.e1. doi:10.1016/j.apmr.2013.10.032
123. Bruce B, Fries JF (2003) The Stanford Health Assessment Questionnaire. Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 1:20. doi:10.1186/1477-7525-1-20
124. Wolfe F (2000) A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 43(12):2751–2761. doi:10.1002/1529-0131(200012)43:12<2751::AID-ANR15>3.0.CO;2-6
125. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(3):266–281. doi:10.1056/NEJMra070553
126. Holick MF (2006) High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81(3):353–373. doi:10.4065/81.3.353

127. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ (1992) Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327(23):1637–1642. doi:10.1056/NEJM199212033272305
128. Ferlin A, Selice R, Di Mambro A, Ghezzi M, Di Nisio A, Caretta N, Foresta C (2015) Role of vitamin D levels and vitamin D supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome. *Osteoporos Int* 26(8):2193–2202. doi:10.1007/s00198-015-3136-8
129. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ (2002) Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women. Confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 13(3):257–264. doi:10.1007/s001980200023
130. Buckley LM (1996) Calcium and Vitamin D 3 Supplementation Prevents Bone Loss in the Spine Secondary to Low-Dose Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 125(12):961. doi:10.7326/0003-4819-125-12-199612150-00004
131. Sanila M, Kotaniemi A, Viikari J, Isomäki H (1994) Height loss rate as a marker of osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 13(2):256–260
132. Forsmo S, Hvam HM, Rea ML, Lilleeng SE, Schei B, Langhammer A (2007) Height loss, forearm bone density and bone loss in menopausal women. A 15-year prospective study. The Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Osteoporos Int* 18(9):1261–1269. doi:10.1007/s00198-007-0369-1
133. Tobias JH, Hutchinson AP, Hunt LP, McCloskey EV, Stone MD, Martin JC, Thompson PW, Palferman TG, Bhalla AK (2007) Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. *Osteoporos Int* 18(1):35–43. doi:10.1007/s00198-006-0209-8
134. Ross PD (1997) Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med* 103(2):S30-S43. doi:10.1016/S0002-9343(97)90025-5
135. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, Hodsman A, Josse RG, Kendler D, Olszynski WP, Ste Marie L-G, Eastell R (2005) Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 16(4):403–410. doi:10.1007/s00198-004-1709-z
136. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM (2002) Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 112(4):281–289. doi:10.1016/S0002-9343(01)01124-X
137. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S (2004) Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 15(4):323–328. doi:10.1007/s00198-003-1548-3
138. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C (2000) Oral corticosteroids and fracture risk. Relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 39(12):1383–1389. doi:10.1093/rheumatology/39.12.1383

7. Anhang

7.1 Fragebogen der Rh-GIOP-Sprechstunde

Rh-GIOP
CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

von Sprechstundenhilfe auszufüllen

<input type="checkbox"/> Erstvorstellung	<input type="checkbox"/> Wiedervorstellung	GIOP-ID: _____	LabCode: _____
Erhebungsdatum: _____		Erfasser: _____	
Überwiesen von: _____		Versicherung: <input type="checkbox"/> privat <input type="checkbox"/> gesetzlich	

Persönliches *(bitte vom Patienten ausfüllen)*

Vor- und Nachname: _____ Geburtsdatum: _____

Geschlecht: w m

Falls weiblich:

- Wie alt waren Sie als Ihre erste Periodenblutung eintrat? _____
- Haben Sie noch regelmäßig eine Periodenblutung? nein ja
Falls nein: Wie alt waren Sie bei Ihrer letzten Periodenblutung? _____
- Sind Sie schwanger gewesen? nein ja, wie oft? _____
Wenn ja: Wie viele Geburten hatten Sie? _____
Wie lange haben Sie insgesamt gestillt (Monate) _____
- Haben Sie die Pille als Verhütungsmittel oder zur Zyklusregulierung verwendet? nein *Wenn ja, wie lange?* _____

SA: alleinlebend verheiratet / Partnerschaft geschieden verwitwet

Haben Sie eine Pflegestufe oder Schwerbehinderung? nein ja, welche? _____

Beruf:	Monatliches Nettoeinkommen:	Höchster Bildungsabschluss:
<input type="checkbox"/> berentet	<input type="checkbox"/> < 1000 €	<input type="checkbox"/> kein Schulabschluss
<input type="checkbox"/> arbeitssuchend	<input type="checkbox"/> 1000 – 2500 €	<input type="checkbox"/> Haupt/Realschule
<input type="checkbox"/> berufstätig,	<input type="checkbox"/> 2500 – 4000 €	<input type="checkbox"/> Hochschulreife
als: _____	<input type="checkbox"/> > 4000 €	<input type="checkbox"/> abgeschl. Lehre
		<input type="checkbox"/> Hochschulabschluss
		<input type="checkbox"/> Meisterausbildung
		<input type="checkbox"/> Promotion / Habilitation

Fragen zur rheumatologischen Erkrankung und Osteoporose

Wie heißt Ihre rheumatologische Erkrankung: _____

Wann wurde die Diagnose gestellt: _____

Welche anderen Erkrankungen / Allergien sind bei Ihnen bekannt?

GIOP-ID: _____
Datum: _____

Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde



Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

Ist bei Ihnen eine Osteoporose bekannt? nein ja, seit: _____

Ist bei Ihren Verwandten **ersten** Grades (Mutter, Vater, Geschwister) eine Osteoporose festgestellt worden? nein ja nicht bekannt

Hatten eine oder mehrere der betroffene(n) Person(en) einen Knochenbruch, der auf eine Osteoporose zurückgeführt wurde? nein ja nicht bekannt

Hatten Sie jemals einen Knochenbruch? nein ja

Wenn ja, wo?

Wann?

- | | |
|---------------------------------------------------------------|-------|
| <input type="checkbox"/> Oberschenkel (___ Hals / ___ Schaft) | _____ |
| <input type="checkbox"/> Wirbelkörper: _____ | _____ |
| <input type="checkbox"/> Kreuzbein | _____ |
| <input type="checkbox"/> Sitz-Schambein | _____ |
| <input type="checkbox"/> Rippen: _____ | _____ |
| <input type="checkbox"/> Oberarm: (___ Schaft / ___ Hals) | _____ |
| <input type="checkbox"/> Unterschenkel | _____ |
| <input type="checkbox"/> Unterarm: (___ Elle / ___ Speiche) | _____ |
| <input type="checkbox"/> Sprunggelenk | _____ |
| <input type="checkbox"/> Schlüsselbein | _____ |
| <input type="checkbox"/> andere: _____ | _____ |

Wodurch kam es zu diesem Knochenbruch (bzw. Knochenbrüchen)?

- ohne bes. Ursache (im Alltag, z.B. beim Heben, Tragen, Laufen, Stolpern, u.ä.)
 durch schweren Sturz (z.B. von Leiter, Stuhl, Treppe, Baum, u.ä.)
 durch einen Unfall (z.B. Verkehrsunfall)
 andere: _____

Welche Behandlung fand bei der Fraktur statt?

- konservativ (keine OP) Operation (Platte/Schrauben, künstliches Gelenk)

Traten Probleme bei der Frakturheilung auf? nein ja

Wenn ja: Ist Ihnen die Ursache hierfür bekannt?

- nicht bekannt Infektion Materialschaden erneuter Bruch

Fragen zu Lebensstil / Ernährung

Sind Sie in den letzten Jahren deutlich kleiner geworden (>4 cm)? nein ja

Wenn ja, um wie viele cm? _____

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Gewicht verloren? nein ja

Wenn ja, wie viel kg? _____

Trinken Sie Alkohol? nein ja: gelegentl. regelmäßig >2 Gläser/Tag

Rauchen Sie? Nieraucher Ja / Exraucher *Wenn ja, wie viel / lange?* _____

Sind Sie täglich mehr als 30 Min. in der Sonne? nein ja

Konsumieren Sie täglich mehr als 0,5L Milch/Milchprodukte? nein ja

GIOP-ID: _____
Datum: _____

Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde



Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

Fragen zu Sturz und Sturzrisiko

Sind Sie in den letzten 6 Monaten gestürzt? nein ja, 1-2 x > 2x

Wenn ja, was war die Ursache dafür?

- keine Ursache
 Glatteis
 Teppichkante, Schwielen
 Kreislaufprobleme
 andere: _____

Leiden Sie an Schwindel? nein ja

Habe Sie vermehrte Angst davor, im Alltag (erneut) zu stürzen? nein ja

Fühlen Sie sich unsicher beim Gehen? nein ja

Hatten Sie einen Schlaganfall? nein ja

Nehmen Sie Schlaf- oder Beruhigungsmittel ein? nein ja

Sehen Sie schlecht? (z.B. sehr starke Brille, Stabsehen) nein ja

Tragen Sie Hüftprotektoren? nein ja

Fragen zur Beweglichkeit / körperlichen Aktivität

Sind Sie täglich länger als 15 Min im Freien? nein ja

Verlassen Sie täglich länger als 1 Stunde Ihre Wohnung zum Einkaufen, Radfahren, Gartenarbeit, u.a.? nein ja

Sind Sie regelmäßig körperlich aktiv? nein ja

Wenn ja, welche Aktivität(en) und wie oft pro Woche? _____

Sind Sie in Ihrer Beweglichkeit eingeschränkt? nein ja

Wenn ja: Sind Sie gehbehindert? nein ja

Benutzen Sie eine Gehhilfe? nein ja

Fragen zu Schmerzen

Haben Sie Rückenschmerzen? nein ja

Wenn ja: Wo und seit wann?
 Halswirbelsäule seit: _____
 Brustwirbelsäule seit: _____
 Lendenwirbelsäule seit: _____

Wie stark sind die Schmerzen auf einer Skala von 0-10 _____
(0= kein Schmerz, 10= max. vorstellbarer Schmerz):

Sind diese Schmerzen plötzlich aufgetreten? nein ja

Haben sich die Schmerzen akut verschlechtert? nein ja

GIOP-ID: _____
Datum: _____

Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde



Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

Fragen zu Medikamenten

Nehmen Sie Medikamente zur Vorbeugung oder Behandlung der Osteoporose ein, bzw. haben Sie mal Medikamente dieser Art eingenommen? nein ja

Wenn ja, welche?

Präparat	Dosis	Beginn	Ende

Welche Medikamente nehmen Sie (bzw. haben Sie) zur Behandlung Ihrer rheumatologischen Erkrankung ein(genommen)?

Präparat	Dosis	Beginn	Ende

Glukokortikoid-Kumulativedosis (Prednisolon-Äquivalent): _____

Welche anderen Medikamente nehmen Sie ein? (Schmerzmittel, Magenschutz, etc.)

GIOP-ID: _____
Datum: _____

Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde



Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

UNTERSUCHUNGSBOGEN *(vom behandelnden Arzt auszufüllen)*

Ausgangsgröße (cm): _____ *(Patientenangabe)*

Größe (cm): _____ Gewicht (kg): _____

Körperlicher Habitus: schlank adipös cushingoid unauffällig

Deformitäten:

Tannenbaumphänomen:

Stauchungsschmerz:

Klopfschmerz:

Muskelschmerzen:

Muskelatrophie:

Hautatrophie:

Ekchymosen:

Chair-rising Test (5x): _____ (sek)

Stand up & go: _____ (sek)

Tandemstand: _____ (sek) (max. 10sek)

Bemerkungen: _____

7.2 Tabelle “T-Score-Gruppenvergleich der Parameter“

Tabelle Gruppenvergleich T-Scores

Parameter	Osteoporose (1)	Osteopenie (2)	Normal (3)	Gruppenvergleich			
				1+2+3*1	1+2*2	2+3*2	1+3*2
Generelle Charakteristika							
N (%)	40(19,5)	102(49,8)	63(30,7)				
Typ der RA, n (%)				p=0,991	p=0,892	p=0,976	p=0,919
- seropositive RA	25 (62,5)	65 (63,7)	40 (63,5)				
- seronegative RA	15 (37,5)	37 (36,3)	23 (36,5)				
Alter in Jahren, $\bar{O} \pm SD$	68,9 \pm 11,6	63,7 \pm 12,3	59,3 \pm 13,5	p=0,02, H=12,560, df=2	p= 0,049, U=1605,5	p= 0,023, U=2534,5	p= 0,001, U=763,5
Größe in cm, $\bar{O} \pm SD$	161,4 \pm 8,9	163,9 \pm 8,4	166,6 \pm 9,4	0,018, H=8,032, df=2	p=0,079, U=1653,5	p=0,105, 2730,5	p=0,006, U=855,5
Gewicht in kg, $\bar{O} \pm SD$	65,9 \pm 14,2	72,7 \pm 13,9	84,6 \pm 17,5	p<0,001, H=33,160, df=2	p=0,011, U=1476,5	p<0,001, U=1926,0	p<0,001, 491,0
Geschlecht, n (%)				p=0,907	/	/	p=0,695
- weiblich	33 (82,5)	81 (79,4)	50 (79,4)				
- männlich	07 (17,5)	21 (20,6)	13 (20,6)				
BMI, $\bar{O} \pm SD$	25,2 \pm 4,8	27,1 \pm 5,0	30,5 \pm 5,6	p<0,001, H=27,032, df=2	p=0,026, U=1549,0	p<0,001, U=2057,0	p<0,001, U=554,5
Familienstand, n (%)				p= 0,054	p=0,267	0,034	p=0,185 p=0,050
- alleinlebend	06 (15,4)	08 (08,7)	15 (24,6)				
- Ehe/Partnerschaft	22 (56,4)	65 (70,7)	33 (54,1)		p<0,001	p=0,001	
- geschieden	02 (05,1)	07 (07,6)	07 (11,5)				
- verwitwet	09 (23,0)	12 (13,0)	06 (09,8)		p=0,096		
Einkommen, n (%)				p=0,197	p=0,764	p=0,050 p=0,028 p=0,001	p=0,541 p=0,012
- <1000€	07 (35,0)	18 (26,9)	20 (50,0)				
- 1000€ - 2500€	10 (50,0)	39 (58,2)	15 (37,5)				
- >2500€	03 (15,0)	10 (14,9)	05 (12,5)				
Pflegestufe, n (%)				p=0,092	p=0,03	p=0,674	p=0,089
- ja	20 (64,5)	36 (41,9)	25 (45,5)				
- nein	11 (35,5)	50 (58,1)	30 (54,5)				
Berufstätigkeit, n (%)				p=0,106	p=0,015 p=0,000	p=0,294 p=0,004	p=0,231 p=0,012
- arbeitssuchend	07 (19,4)	31 (34,1)	20 (37,0)				
- berufstätig	26 (72,2)	60 (65,9)	32 (59,3)				
- berentet	03 (08,4)	/	02 (03,7)				
Bildungsgrad, n (%)				p=0,152*3	p=0,022*3	p=0,639	p=0,085*3
- kein	/	02 (02,3)	02 (03,7)				
- Hauptschule/Realschule	13 (40,6)	17 (19,3)	11 (20,4)				
- Fachhochschulreife	03 (09,4)	06 (06,8)	03 (05,5)		p=0,006		
- abgeschlossene Lehre	09 (28,1)	25 (28,4)	19 (35,2)				
- Hochschulreife	/	01 (01,1)	/				
- Hochschulabschluss	06 (18,6)	29 (33,0)	12 (22,2)		p=0,000	p=0,008	
- Meisterausbildung	/	06 (06,8)	05 (09,3)				
- Promotion	01 (0,1)	02 (02,3)	02 (03,7)				

Parameter	Osteoporose (1)	Osteopenie (2)	Normal (3)	Gruppenvergleich			
				1+2+3 ^{±1}	1+2 ^{±2}	2+3 ^{±2}	1+3 ^{±2}
Risikofaktoren							
Positive FA, n (%)							
- Osteoporose	07 (31,8)	18 (24,7)	12 (26,7)	p=0,799	/	/	p=0,660
- osteoporotische Frakturen	05 (21,7)	06 (08,7)	05 (11,4)	p=0,242	/	/	p=0,258
Sonnenexposition, n (%)				p=0,379	/	/	p=0,290
- <30min/d	24 (63,2)	50 (50,0)	33 (52,4)				
- >30min/d	14 (36,8)	50 (50,0)	30 (47,6)				
Calcium-Aufnahme, n (%)				p=0,721	/	/	p=0,488
- < 1000 mg/d	16 (42,1)	49 (49,5)	31 (49,2)				
- > 1000 mg/d	22 (57,9)	50 (50,5)	32 (50,8)				
Alkoholkonsum, n (%)				p=0,712	/	/	p=0,671
- nein	19 (50,0)	44 (44,0)	27 (42,9)				
- unregelmäßig	18 (47,4)	48 (48,0)	31 (49,2)				
- gelegentlich	01 (02,6)	08 (08,0)	04 (06,3)				
- häufig	/	/	01 (01,6)				
Nikotinkonsum, n (%)				p=0,124	p=0,044	p=0,348	p=0,291
- nie	25 (65,8)	43 (42,2)	32 (51,6)		p=0,029		
- Exraucher	09 (23,7)	39 (38,2)	17 (27,4)		p<0,001	p=0,003	
- Raucher	04 (06,3)	20 (19,6)	13 (21,0)		p=0,001		p=0,029
Pack years				p=0,532,	/	/	p=0,923,
- n (%)	10(25,0)	46(45,1)	23(36,5)	H=1,261,			U=112,0
- O ± SD	22,9 ± 16,5	20,4 ± 18,5	25,1 ± 19,2	df=2			
Stattgefundene Schwangerschaft, n (%)	24(72,7)	69(85,2)	40(80,0)	p=0,272,	/	/	p=0,138,
				H=2,605,			U=1050,0
				df=2			
Menopause, n (%)				p=0,101	p=0,659	p=0,102	p=0,348
- ja	29 (87,9)	75 (92,6)	40 (80,0)				
- nein	04 (12,1)	06 (07,4)	10 (20,0)				
Alter bei Beginn der Menopause, O ± SD	47,8 ± 5,0	48,4 ± 6,8	47,4 ± 8,0	p=0,554,	/	/	p=0,704,
				H=1,180,			U=241,000
				df=2			
Sport, n (%)				p=0,822	/	/	p=0,703
- ja	15 (40,5)	40 (41,7)	22 (36,7)				
-nein	22 (59,5)	56 (58,3)	38 (63,3)				
Sporthäufigkeit, n (%)				p=0,798	/	/	p=0,620
- 1x/Woche	06 (40,0)	12 (30,8)	13 (43,3)				
- 2-3x/Woche	06 (40,0)	20 (51,3)	12 (40,0)				
- 4-6x/Woche	/	02 (05,1)	02 (06,7)				
- täglich	03 (20,0)	05 (12,8)	03 (10,0)				
Krankheitsdauer, O ± SD	12,8 ± 12,3	10,9 ± 9,8	9,3 ± 8,2	p=0,371,	/	/	p=0,129,
				H=1,981,			U=1036,0
				df=2			
Krankheitsdauer in Bereichen, n (%)				p=0,336	p=0,285	p=0,234	p=0,572
- <1 Jahr	03 (07,5)	06 (05,9)	05 (07,9)				
- 1 - <5 Jahre	08 (20,0)	28 (27,5)	15 (23,8)		p=0,001	p=0,047	
- 5 - <10 Jahre	06 (15,0)	23 (22,6)	16 (25,4)		p=0,002		p=0,033
- 10 - <20 Jahre	17 (42,5)	25 (24,5)	22 (34,9)				
- >20 Jahre	06 (15,0)	20 (19,4)	05 (07,9)		p=0,006	p=0,003	

Parameter	Osteoporose (1)	Osteopenie (2)	Normal (3)	Gruppenvergleich			
				1+2+3*1	1+2*2	2+3*2	1+3*2
DAS 28 - n (%) - $\bar{O} \pm SD$	04(10,0) 3,77 \pm 2,23	10(09,8) 4,26 \pm 1,54	06(09,5) 3,24 \pm 0,90	p=0,235, H=2,898, df=2	/	/	p=0,914, U=11,0
Rückenschmerzen, n (%) - ja - nein	26 (68,4) 12 (31,6)	62 (61,4) 39 (38,6)	41 (65,1) 22 (34,9)	p=0,722	/	/	p=0,731
Stürze, n (%)	5 (13,2)	22 (21,8)	13 (20,6)	p=0,742	/	/	p=0,753
Sturzsache, n (%) - Teppichkante - Kreislaufprobleme - Andere	/ 01 (20,0) 04 (80,0)	01 (05,9) 02 (11,8) 14 (82,4)	/ 01 (10,0) 09 (90,0)	p=0,874	/	/	p=0,591
Größenverlust, n (%) - ja - nein	18 (47,4) 20 (52,6)	31 (30,7) 70 (69,3)	14 (22,2) 49 (77,8)	p=0,030	p=0,067	p=0,237	p=0,009
Größenverlust in cm, $\bar{O} \pm SD$	8,5 \pm 4,4	5,7 \pm 2,5	4,8 \pm 0,9	p=0,029, H=7,112, df=2	p=0,045, U=167,0	p=0,288, U=154,0	p=0,017, U=54,5
Frakturen							
Anzahl Frakturen ohne adäquates Trauma, n (%)	11(27,5)	25(24,5)	11(17,5)	p=0,392, H=1,872, df=2	p=0,568, U=1944,0	p=0,308, U=2994,0	p=0,19, U=1121,5
Finger-Fraktur, n (%)	03(07,5)	07(06,9)	06(09,5)	p=0,895, H=0,221, df=2	/	/	p=0,724, U=1234,5
Hand-Fraktur, n (%)	03(07,5)	06(05,9)	/	p=0,112, H=4,380, df=2	p=0,675, U=2001,0	p=0,051, U=3024,0	p=0,28, U=1165,5
Oberarm-Fraktur, n (%)	06(15,0)	22(21,6)	11(17,5)	p=0,674, H=0,790, df=2	p=0,428, U=1919,0	p=0,546, U=3088,0	p=0,777, U=1233,0
BWK-Fraktur, n (%)	07(17,5)	04(03,9)	04(06,3)	p=0,02, H=7,799, df=2	p=0,007, U=1763,0	p=0,471, U=3133,0	p=0,083, U=1123,0
Rippen-Fraktur, n (%)	08(20,0)	07(06,9)	01(01,6)	p=0,003, H=11,708, df=2	p=0,023, U=1773,0	p=0,125, U=3043,0	p=0,001, U=1027,5
LWK-Fraktur, n (%)	02(05,0)	05(04,9)	02(03,2)	p=0,884, 0,291, df=2	/	/	p=0,656, U=1238,0
Becken-Fraktur, n (%)	02(05,0)	02(02,0)	01(01,6)	p=0,5, H=1,386, df=2	/	/	p=0,318, U=1217,0
Oberschenkel-Fraktur, n (%)	03(07,5)	/	02(03,2)	p=0,031, H=8,985, df=2	p=0,005, U=1887,0	p=0,071, U=3111,0	p=0,322, U=1205,5
Unterschenkel-Fraktur, n (%)	07(17,5)	13(12,7)	04(06,3)	p=0,221, H=3,113, df=2	p=0,533, U=1957,0	p=0,174, U=2999,5	p=0,076, U=1119,5
Fuß-Fraktur, n (%)	02(05,0)	07(06,9)	04(06,3)	p=0,915, H=0,177, df=2	/	/	p=0,777, U=1243,0

Parameter	Osteoporose (1)	Osteopenie (2)	Normal (3)	Gruppenvergleich			
				1+2+3 ⁺¹	1+2 ⁺²	2+3 ⁺²	1+3 ⁺²
Medikamente							
Glukokortikoide							
GCS-Kumulativedosis in mg, O ± SD	13865,4 ± 17630,0	16227,1 ± 18215,3	13805,5 ± 16521,7	p=0,675, H=0,786, df=2	p=0,380, U=1663,5	p=0,598, U=2811,0	p=0,796, U=1123,0
GCS-Kumulativedosis in Bereichen, n (%)				p=0,835	p=0,534	p=0,911	p=0,700
- < 1000 mg	04 (10,5)	05 (05,2)	03 (04,9)				
- 1000 - < 5000 mg	13 (34,2)	27 (27,8)	20 (32,8)		p=0,027		
- 5000 - < 10000 mg	05 (13,2)	17 (17,5)	11 (18,0)		p=0,011		
- > 10000 mg	16 (42,1)	48 (49,5)	27 (44,3)		p<0,001	p=0,015	p=0,093
Aktuelle GCS-Dosis in mg, O ± SD	6,5 ± 5,8	6,6 ± 7,3	6,0 ± 7,5	p=0,288, H=2,489, df=2	p=0,380, U=1663,5	p=0,598, U=2811,0	p=0,336, U=679,5
Aktuelle GCS-Dosis in Bereichen, n (%)				p=0,240	p=0,602	p=0,093	p=0,521
- < 2,5 mg	04 (12,9)	08 (09,8)	10 (20,0)				
- 2,5 - < 5 mg	08 (25,8)	17 (20,7)	11 (22,0)		p=0,072		
- 5 - < 10 mg	12 (38,7)	37 (45,1)	23 (46,0)				p=0,063
- 10 - < 20 mg	01 (03,2)	09 (11,0)	/		p=0,011		
- > 20 mg	06 (19,4)	11 (13,4)	06 (12,0)				
DMARDs							
DMARDs-Gruppe [±] , n (%)				p=0,496	/	/	p=0,862
- ja	26 (65,0)	75 (73,5)	42 (66,7)				
- nein	14 (35,0)	27 (26,5)	21 (33,3)				
Hydroxychloroquin, n (%)	04(10,0)	13(12,7)	02(03,2)	p=0,074, H=5,220, df=2	p=0,199, U=1889,0	p=0,039, U=2906,0	p=0,628, U=1236,0
Leflunomid, n (%)	07(17,5)	19(18,6)	05(07,9)	p=0,163, H=3,627, df=2	p=0,814, U=2005,0	p=0,06, U=2869,5	p=0,153, U=1142,5
MTX keine Angabe zur Verabreichung, n (%)	03(07,5)	09(08,8)	06(09,5)	p=0,931, H=0,143, df=2	/	/	p=0,709, U=1233,0
MTX s.c, n (%)	07(17,5)	28(27,5)	20(31,7)	p=0,242, H=2,840, df=2	/	/	p=0,096, U=1070,5
MTX p.o, n (%)	06(15,0)	15(14,7)	06(09,5)	p=0,35, H=2,1, df=2	/	/	p=0,152, U=1134,0
MTX, n (%)				p=0,813	/	/	p=0,522
- ja	19 (47,5)	52 (51,0)	34 (54,0)				
- nein	21 (52,5)	50 (49,0)	29 (46,0)				
MTX Dosis, n (%)				p=0,073	p=0,506 p=0,001 p=0,056	p=0,029 p=0,002	p=0,263
- < 15mg/d	07 (36,8)	26 (50,0)	08 (23,5)				
- 15mg/d	11 (57,9)	22 (44,0)	19 (55,9)				
- > 15mg/d	01 (05,3)	04 (06,0)	07 (20,6)				p=0,034
Sulfasalazin, n (%)	/	04(03,9)	04(06,3)	p=0,265, H=2,654, df=2	/	/	p=0,106, U=1180,0

Parameter	Osteoporose (1)	Osteopenie (2)	Normal (3)	Gruppenvergleich			
				1+2+3*1	1+2*2	2+3*2	1+3*2
Biologicals							
TNF-alpha-Blocker** ₅ , n (%)				p=0,253	/	/	p=0,822
- ja	09 (22,5)	11 (10,8)	13 (20,6)				
- nein	31 (77,5)	91 (89,2)	50 (79,4)				
Adalimumab, n (%)	03(07,5)	03(02,9)	03(04,8)	p=0,485, H=1,445, df=2	/	/	p=0,565, U=1225,5
Certolizumab, n (%)	01(02,5)	03(02,9)	01(01,6)	p=0,861, H=0,299, df=2	/	/	p=0,745, U=1248,5
Etanercept, n (%)	05(12,5)	05(04,9)	09(14,3)	p=0,01, H=4,605, df=2	p=0,113, U=1885,0	p=0,038, U=2914,0	p=0,816, U=1239,5
Andere Biologicals** ₆ , n (%)				p=0,664	/	/	p=0,905
- ja	08 (20,0)	15 (14,7)	12 (19,0)				
- nein	32 (80,0)	87 (85,3)	51 (81,0)				
Abatacept, n (%)	01(02,5)	02(02,0)	03(04,8)	p=0,569, H=1,129, df=2	/	/	p=0,558, U=1231,0
Tocilizumab, n (%)	05(12,5)	06(05,9)	05(07,9)	p=0,448, H=1,607, df=2	/	/	p=0,468, U=1205,0
Rituximab, n (%)	02(05,0)	05(04,9)	03(04,8)	p=0,997, H=0,007, df=2	/	/	p=0,935, U=1255,5
Denosumab, n (%)	06(15,0)	04(03,9)	/	p=0,002	p=0,020	p=0,112	p=0,002
Bisphosphonate							
Bisphosphonate** ₇ , n (%)				p=0,007	p=0,182	p=0,019	p=0,001
- ja	12 (30,0)	20 (19,6)	04 (06,3)				
- nein	28 (70,0)	82 (80,4)	59 (93,7)				
Alendronat, n (%)	06(15,0)	11(10,8)	02(03,2)	p=0,099	p=0,486	p=0,078	p=0,029
Aclasta, n (%)	04(10,0)	04(03,9)	02(03,2)	p=0,240	p=0,158	p=0,803	p=0,149
Vitamin D							
Vitamin-D- Präparat** ₈ , n (%)				p=0,908	/	/	p=0,718
- ja	36 (90,0)	92 (90,2)	58 (92,1)				
- nein	04 (10,0)	10 (09,8)	05 (07,9)				
Vitamin D 3 1000 E, n (%)				p=0,120	p=0,088	p=0,634	p=0,053
- ja	24 (60,0)	76 (74,5)	49 (77,8)				
- nein	16 (40,0)	26 (25,5)	14 (22,2)				
Dekristol, n (%)	12 (30,0)	16 (15,7)	09 (14,3)	p=0,088	p=0,054	p=0,807	p=0,054
- ja	12 (30,0)	16 (15,7)	09 (14,3)				
- nein	28 (70,0)	86 (84,3)	54 (85,7)				
Andere Medikamente							
Calcium, n (%)				p=0,845	/	/	p=0,821
- ja	03 (07,5)	09 (08,8)	04 (06,3)				
- nein	37 (92,5)	93 (91,2)	59 (93,7)				

Parameter	Osteoporose (1)	Osteopenie (2)	Normal (3)	Gruppenvergleich			
				1+2+3*1	1+2*2	2+3*2	1+3*2
PPI, n (%)				p=0,288	p=0,200	p=0,653	p=0,124
- ja	24 (60,0)	49 (48,0)	28 (44,4)				
- nein	16 (40,0)	53 (52,0)	35 (55,6)				
Urikostatika, n (%)				p=0,917	/	/	p=0,776
- ja	02 (05,0)	05 (04,9)	04 (06,3)				
- nein	38 (95,0)	97 (95,1)	59 (93,7)				
Antidiabetika, n (%)				p=0,437, H=1,654	/	/	p=0,510, U=1210,0
- ja	03 (07,5)	06 (05,9)	07 (11,1)				
- nein	37 (92,5)	96 (94,1)	56 (88,9)				
Laborwerte							
125 Vitamin D pmol/l				p=0,023, H=7,544, df=2	p=0,379, U=838,0	p=0,03, U=965,0	p=0,012, U=400,0
- Mittelwert ± SD	160,9 ± 87,2	141,8 ± 63,8	118,3 ± 63,9				
- Median ± Quartilen (25/75)	156,6 (102,4/189,7)	131,5 (96,4/184,6)	104,4 (76,5/138,2)				
125 Vitamin D in Gruppen, n (%)				p=0,044	p=0,165	p=0,145	p=0,012
- 36,5-155,3 pmol/l	14 (46,7)	39 (61,9)	31 (77,5)				
- <36,5 pmol/l	16 (53,3)	24 (38,1)	10 (22,5)				
25 Vitamin D nmol/l				p=0,001, H=14,321, df=2	p=0,005, U=1247,5	p=0,083, U=2294,5	p<0,001, U=621,0
- Mittelwert ± SD	88,1 ± 25,0	76,8 ± 23,5	69,1 ± 27,1				
- Median ± Quartilen (25/75)	89,7 (76,1/104,4)	74,0 (62,4/87,4)	104,4 (48,6/85)				
25 Vitamin D in Gruppen, n (%)				p=0,010	p=0,532	p=0,003	p=0,094
- 50-150 nmol/l	33 (86,8)	86 (90,5)	42 (72,4)				
- <50 nmol/l	05 (13,2)	09 (09,5)	16 (27,6)				
Alk. Knochenphosphatase ug/l				p=0,626, H=0,936, df=2	/	/	p=0,691, U=648,5
- Mittelwert ± SD	16,9 ± 6,5	17,9 ± 7,7	17,0 ± 5,7				
Alk. Knochenphosphatase in Gruppen, n (%)				p=0,768	/	/	p=0,872
- 4,5-27,0 µg/l	26 (92,9)	72 (88,9)	45 (91,8)				
- >27,1 µg/l	02 (07,1)	09 (11,1)	04 (08,2)				
Alkalische Phosphatase U/l				p=0,737, H=0,609, df=2	/	/	p=0,798, U=290,5
- Mittelwert ± SD	68,2 ± 30,4	67,5 ± 20,8	65,0 ± 20,5				
Alkalische Phosphatase in Gruppen, n (%)				p=0,946	/	/	p=0,833
- 35-105 U/I	15 (93,8)	60 (93,8)	35 (92,1)				
- <35 oder >105 U/I	01 (06,2)	04 (06,2)	03 (07,9)				
anorg. Phosphat mmol/l				p=0,555, H=1,179	/	/	p=0,260, U=795,5
- Mittelwert ± SD	0,94 ± 0,18	0,92 ± 0,19	0,89 ± 0,21				
- Median ± Quartilen (25/75)							
anorg. Phosphat mmol/l in Gruppen, n (%)				p=0,980	/	/	p=0,975
- 0,87 - 1,45	23 (65,7)	60 (64,5)	35 (66,0)				
- <0,87	12 (34,3)	33 (35,5)	18 (34,0)				
Calcium mmol/l				p=0,273, H=2,595, df=2	/	/	p=0,368, U=904,5
- Mittelwert ± SD	2,35 ± 0,10	2,37 ± 0,10	2,37 ± 0,10				

Parameter	Osteoporose (1)	Osteopenie (2)	Normal (3)	Gruppenvergleich			
				1+2+3*1	1+2*2	2+3*2	1+3*2
Calcium in Gruppen, n (%) - 2,15-2,5 mmol/l - <2,15 oder >2,5 mmol/l	35 (94,6) 02 (05,4)	85 (97,7) 02 (02,3)	50 (96,2) 02 (03,8)	p=0,669	/	/	p=0,726
Desoxypyridinolin nmol/moK - Mittelwert ± SD - Median ± Quartilen (25/75)	11,5 ± 12,5 7,9 (5,8/11,4)	8,7 ± 12,2 6,2 (4,8/8,5)	26,5 ± 44,9 6,5 (5,3/12,8)	p=0,063, H=5,514, df=2	p=0,026, U=408,5	p=0,159, U=583,0	p=0,551, U=235,5
Desoxypyridinolin Ur/Krea in Gruppen in nmol/moK, n (%) - <3,0 oder >7,4 - 3,0-7,4	07 (33,3) 14 (66,7)	35 (60,3) 23 (39,7)	15 (60,0) 10 (40,0)	p=0,086	p=0,034	p=0,977	p=0,071
Desoxypyridinolin nmol/l - Mittelwert ± SD - Median ± Quartilen (25/75)	59,3 ± 62,2 41,5 (21/78,6)	52,9 ± 48,1 42 (20/72)	67,5 ± 71,8 43 (27,5/75)	p=0,623, H=0,946, df=2	/	/	p=0,537, U=313,5
Kreatinin (Jaffe) mg/dl - Mittelwert ± SD - Median ± Quartilen (25/75)	2,6 ± 10,5 0,7 (0,6/1)	5,1 ± 27,9 0,8 (0,8/0,9)	2,7 ± 9,9 0,8 (0,7/1)	p=0,306, H=2,369, df=2	/	/	p=0,322, U=733,5
Kreatinin in Gruppen (%) - 0,5-0,9 mg/dl - >0,9 mg/dl	23 (69,7) 10 (30,3)	75 (87,2) 11 (12,8)	34 (66,7) 17 (33,3)	p=0,010	p=0,025	p=0,004	p=0,771
Osteocalcin ng/ml - Mittelwert ± SD - Median ± Quartilen (25/75)	11,5 ± 5,9	14,5 ± 8,7	13,2 ± 7,7	p=0,574, H=1,111, df=2	/	/	p=0,584, U=188,5
Osteocalcin in Gruppen, n (%) - 3-14 mg/l - <3 oder >14 mg/l	11 (73,3) 04 (26,7)	26 (55,3) 21 (44,7)	17 (60,7) 11 (39,3)	p=0,462	/	/	p=0,408
Parathormon ng/l - Mittelwert ± SD - Median ± Quartilen (25/75)	43,2 ± 18,6 40,7 (32,4/50,8)	43,0 ± 16,9 39,9 (33,1/49,1)	44,8 ± 21,4 38,5 (32/50,8)	p=0,973, H=0,056, df=2	/	/	p=0,837, U=973,5
Parathormon in Gruppen - 15-65 pg/ml - <15 oder >65 pg/ml	29 (78,4) 08 (21,6)	81 (90,0) 09 (10,0)	48 (88,9) 06 (10,1)	p=0,186	/	/	p=0,172
CRP in mg/l - Mittelwert ± SD - Median ± Quartilen (25/75)	10,9 ± 15,8 5,0 (0,8/13,9)	8,2 ± 17,0 2,5 (0,8/6,1)	7,6 ± 12,7 3,3 (1,3/8,3)	p=0,331, H=2,211, df=2	p=0,307, U=1136,0	p=0,173, U=1737,5	p=0,812, U=775,0
CRP in Gruppen, n (%) - <5 mg/l - >5 mg/l	16 (50,0) 16 (50,0)	25 (30,9) 56 (69,1)	16 (32,0) 34 (68,0)	p=0,137	p=0,057	p=0,892	p=0,103

Signifikante Ergebnisse wurden fett gedruckt. Der Median inklusive Quartilen wurde bei den intervall-skalierten Variablen immer dann angegeben, wenn es eine starke Abweichung vom Mittelwert gab.

Abkürzungen: Anorg.: anorganisch; Alk.: Alkalische; BMI: Body Mass Index; BWK: Brustwirbelkörper; CRP: c-reaktives Protein; DAS: Disease Activity Score; DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug; FA: Familienanamnese; GCS: Glukokortikoide; MTX: Methotrexat; LWK: Lendenwirbelkörper; PPI: Protonenpumpeninhibitoren; RA: Rheumatoide Arthritis; TNF: Tumornekrosefaktor.

*1: bei intervallskalierten Variablen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, bei kategoriellen der Chi-Quadrat-Test

*2: bei intervallskalierten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, bei kategoriellen der Chi-Quadrat-Test

*3: da es sich um eine ordinale Variable handelt, wurde der linear-mit-lineare Zusammenhang angegeben

*4: Gruppe DMARDs: Azathioprin, Chloroquin, Ciclosporin A, Hydroxchloroquin, Leflunomid, Sulfasalazin, Tacrolimus, Metex, MTX kA, MTX_mgs.c, MTX_mgp.o , Mycophenolatmofetil

*5: Gruppe TNF alpha- Biologicals enthält: Eternacept, Certolizumab, Adalimumab, Golimumab, Infliximab

*6: _ Gruppe andere Biologicals enthält: Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, Ustekinumab, Vendolizumab, Sarilumab, Secucinumab, Tofacitinib

*7: Gruppe Bisphosphonate enthält: Alendronat, Ibandronsäure, Risedronat, Aclasta

*8: Gruppe Vitamin D-Präparate enthält: Vitamin D3, Dekristol

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tizia Johanna Eggardt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer sekundären Glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: Eine Parameteranalyse“ („Predictive factors for developing a secondary glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an analysis of parameters“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Danksagung

Ich möchte an erster Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank Buttgereit sowie meiner Betreuerin Dr. Sandra Hermann herzlich danken, die mich über den Zeitraum dieser Dissertation lenkten und berieten.

Als nächstes bedanke ich mich bei Edgar Wiebe und dem Team der Osteoporose-Sprechstunde, die mich geduldig in die Methodik eingearbeitet haben.

Zuletzt noch ein großes Dankeschön an meine Unterstützer aus dem privaten Bereich, die immer mit motivierenden Worten oder zum Korrekturlesen bereitstanden.

11. Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Name, Vorname: Eggardt, Johanna
Emiladresse: johanna.eggardt@charite.de
Matrikelnummer: 217729
Promotionsbetreuerin: Prof. Dr. med. Frank Buttgerit
Promotionsinstitution/ Klinik: Medizinische Klinik m.S.
Rheumatologie und Klinische Immunologie

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iB&E)
Direktor: Prof. Dr. Gerdaine Rauch
Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucherschrift:
Rantardstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 542171
gerdaine.rauch@charite.de
http://biometrie.charite.de/



Bescheinigung

- Bitte in der Diskussion aufgreifen, dass durch die kleine Fallzahl die Power naturgemäß gering war und die in dieser explorativen Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

28.5.2019

Name des Beraters/ der Beraterin:

A. Stroux

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

 **CHARITÉ**
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5