

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie,
Klinik für Orthopädie,
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Notwendigkeit und Wirksamkeit adjuvanter Schmerztherapie
bei der Behandlung der primären Osteoporose und deren
Einfluss auf die Lebensqualität

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hanna Ullrich

aus Annaberg-Buchholz

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Perka

2. Prof. Dr. med. F. Buttgereit

3. Priv.-Doz. Dr. med. T. Krüger

Datum der Promotion: 27.03.2009

Für Uli, Elisabeth und Johannes

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.	Einleitung	1
1.1.	Inzidenz	1
1.1.1	Definition	1
1.1.3	Pathogenese und Einteilung	2
1.1.4	Diagnostik	4
1.1.4.1	Risikofaktoren/Anamnese	4
1.1.4.2	Körperliche Untersuchung bei Osteoporoseverdacht	5
1.1.4.3	Knochendichtemessung/Methoden	5
1.1.4.4	Konventionelle Röntgen	6
1.1.4.5	Basislabor	7
1.1.4.6	Die drei Säulen der Sturzabklärung	8
1.1.5	Prophylaxe und Therapie der Osteoporose	8
1.1.5.1	Calcium und Vitamin D3	8
1.1.5.2	Spezifische Pharmakotherapie zur Verbesserung der Knochenstabilität	9
1.2	Schmerztherapie	11
1.2.1	Grundlagen	11
1.2.2	NSAR	12
1.2.3	Opioide	14
1.3	Lebensqualität	16
1.3.1	Definition und Anwendung	16
1.3.2	Methoden der Messung	16
1.4	Fragestellung	17
2.	Patienten und Methoden	18
2.1	Patienten	18
2.1.1	Einschlusskriterien	18
2.1.2	Ausschlusskriterien	19
2.2	Methoden	20
2.2.1	Eigener Fragebogen I und II mit inkludierter Visueller Analogskala (VAS)	21

2.2.2	Osteoporose-Risiko-Fragebogen	22
2.2.3	IOF-Qualeffo-41-Fragebogen	22
2.3	Statistik	24
3.	Ergebnisse	25
3.1	Eigener Fragebogen I	25
3.2	Osteoporose-Risiko-Fragebogen	30
3.3	Eigener Fragebogen II	33
3.4	Visuelle Analogskala (VAS): Die Wirksamkeit der unterschiedlichen Schmerztherapien auf die Schmerzempfindung	34
3.5	Die Wirksamkeit von Basis- und Schmerztherapie auf die Empfindung der aktuellen allgemeinen Lebensqualität	36
3.6	IOF-Qualeffo-41-Fragebogen	38
3.7	Domänen des IOF-Qualeffo-41-Fragebogens	43
3.8	Interkorrelationen der Domänen des IOF-Qualeffo-41, der Einzelfrage nach der Lebensqualität der letzten Woche und der VAS-Differenz	49
4.	Diskussion	49
4.1	Diskussion der Methode	49
4.2	Kritische Stellungnahme zu subjektiver Wertung aus ärztlicher Sicht	55
4.3	Kritische Stellungnahme zur Patientencompliance	55
4.4	Ergebnisdiskussion	56
4.4.1	Eigener Fragebogen Teil I/II und DVO-REKO-Osteoporose-Risiko-Fragebogen	57
4.4.2	Visuelle Analogskala	65
4.4.3	IOF-Qualeffo-41-Fragebogen	67
4.4.3.1	Domänen des IOF-Qualeffo-41-Fragebogens	69
4.4.3.2	Interkorrelationen zwischen den Differenzen der Bereichsscores und den VAS-Differenzen	70
4.5	Ausblick	71
5.	Zusammenfassung	72

6.	Verzeichnisse und Erklärungen	75
6.1	Literaturverzeichnis	75
6.2	Abkürzungen	84
6.3	Eigenständigkeitserklärung	85
6.4	Lebenslauf	86
6.5	Danksagung	87

1. Einleitung

1.1 Osteoporose

1.1.1 Inzidenz

Die Osteoporose wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine der 10 wichtigsten Volkskrankheiten eingestuft (14). Insgesamt leiden etwa 10% der Bevölkerung in Deutschland an Osteoporose, d.h. vier bis sechs Millionen Menschen (96).

Sie wird häufig erst mit Eintreten der ersten Fraktur diagnostiziert. Frühzeitige Symptome, welche die Diagnose erkennen lassen, gibt es mit Ausnahme des recht unspezifischen Rückenschmerzes für diese Erkrankung nicht. Die Zahl von Schenkelhalsfrakturen als eine der häufigsten osteoporotischen Frakturen liegt derzeit in Deutschland bei etwa 100 000 pro Jahr. Die Inzidenz ist steigend (129). Weltweit wird mit einem Anstieg der Schenkelhalsfrakturen von 1,7 Millionen im Jahr 1990 auf 6 Millionen im Jahr 2050 gerechnet (97). Wirbelkörperfrakturen sind zwei- bis dreimal häufiger als Schenkelhalsfrakturen, allerdings nur bei den unter 70-jährigen Frauen (17,97,133). Somit ist die postmenopausale Osteoporose ein vorrangiges Problem der Gesundheitsversorgung (23,30,105). Ein standardisiertes und evidenzbasiertes Management dieser Erkrankung wurde weltweit erarbeitet und für Deutschland spezifiziert vom Dachverband Osteologie (DVO) in Form von Leitlinien veröffentlicht (15,33,96).

1.1.2 Definition

- a) WHO: Osteoporose ist eine systemische Erkrankung des Skelettes, die durch eine erniedrigte Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens gekennzeichnet ist. Daraus folgt eine zunehmende Brüchigkeit und ein gehäuftes Auftreten von Frakturen.

- b) Consensus Conference on Osteoporosis 2001: Osteoporose ist eine Erkrankung des Skelettes, die durch eine verminderte Belastbarkeit und nachfolgend einem erhöhten Frakturrisiko charakterisiert ist (83).
- c) Eine Verminderung der Knochendichte um mehr als zweieinhalb Standardabweichungen gegenüber dem Referenzmittelwert junger erwachsener Frauen (T-Wert) gemessen mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) (8).

1.1.3 Pathogenese und Einteilung

Generell unterscheidet man zwischen der primären/idiopathischen Osteoporose und den sekundären Formen.

Die primäre Osteoporose wird traditionell nach Alter und Geschlecht in postmenopausale und senile Osteoporose unterteilt (102). Sie deckt sich mit der Zielgruppe dieser Arbeit. Die postmenopausale Osteoporose ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der Frakturrate besonders in Brust- und Lendenwirbelsäule sowie dem distalen Radius einige Jahre nach Eintritt der Menopause bei meist inadäquatem Trauma (101,32).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Zunahme des Frakturrisikos und einem Östrogenmangel gilt als wahrscheinlich (15,101), jedoch führt nicht jeder postmenopausale Östrogenmangel automatisch zu einem Knochenmasseverlust. Die postmenopausale Osteoporose ist die häufigste Form der Osteoporose, definitionsgemäß nur Frauen zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr betreffend. Ihre Prävalenz liegt im Alter von 55 Jahren bei 7% und steigt im Alter von 80 Jahren, dann als senile Osteoporose definiert, auf 17% an (33). Der Östrogenausfall führt zum Abfall von Interleukin 6 und anderen Zytokinen, der zu einer verstärkten Rekrutierung und Ansprechbarkeit der Osteoklasten führt. Osteoklasten sind von den Monozyten des Knochenmarks abstammende mehrkernige Riesenzellen, die über ihre stark gefaltete Zellmembran große Mengen proteolytischer Enzyme sezernieren, um alten, schwachen Knochen in nur wenigen Tagen abzubauen (14). Zudem wird der Knochen empfindlicher für die resorptiven Einflüsse des Parathormons. Die Folge ist ein verstärkter Abbau spongiösen Knochens im Bereich der Wirbelkörper und des Oberschenkels, mit entsprechender Frakturneigung. Die postmenopausale

Osteoporose geht stufenlos in die senile Form über. Diese Form betrifft Menschen älter als 75 Jahre und tritt bei Frauen doppelt so häufig als bei Männern auf (96). Bei Männern kann infolge Testosteronmangels ein vergleichbarer hormonbedingter Knochenschwund auftreten. Die senile Form der Osteoporose ist stärker geprägt durch Multimorbidität und spezielle geriatrische Probleme, zum Beispiel neuromuskuläre Dysfunktionen. Hauptfrakturlokalisationen sind hier das proximale Femur (27,107) neben Radius- und Beckenfrakturen durch zunehmenden Abbau kortikalen Knochens. Als wesentliche Ursache gelten altersbedingte Stürze (27,107). Von den primären Formen der Osteoporose sind die sekundären abzugrenzen, bei denen sich eine Grunderkrankung findet, die monokausal oder in besonderem Maße zu erhöhter Frakturgefahr vor allem im Bereich der Wirbelsäule führt. Betroffen sind in dieser Gruppe besonders jüngere Menschen und Männer. Die Glukokortikoid-induzierte Form nimmt eine zentrale Rolle ein (5,17,20,41,119,120). Einen besonderen Stellenwert hat die Transplantationsosteoporose. Durch die Entwicklung neuer immunsuppressiver Substanzen wird die Überlebensrate für Patienten nach Organtransplantationen deutlich verbessert, jedoch verschlechtert sich die Knochenqualität signifikant. Bei der renalen Osteodystrophie steht die eingeschränkte Nierenfunktion durch den sekundären Hyperparathyreoidismus im Vordergrund. Störungen im Knochenstoffwechsel sind bei Patienten mit chronischem Leber- und Lungenversagen ebenso häufig. Bei Letztgenannten stellt der oft jahrelange Kortisongebrauch einen wesentlichen Risikofaktor dar. Die Ursachen für die verminderte Knochendichte bei der terminalen Herzinsuffizienz sind multifaktoriell im Zusammenspiel von eingeschränkter Bewegung, der Stauungsleber und -niere sowie einem gestörten Calciumstoffwechsel zu finden (38). Bei vielen gastrointestinalen Erkrankungen ist der Aspekt der Osteoporoseinduktion bekannt, jedoch nicht der pathogenetische Hintergrund geklärt. Hierzu gehören die Patienten mit abdominalchirurgischen Voroperationen, entzündlichen Darmerkrankungen, chronischen Durchfällen und autoimmunen Lebererkrankungen. Des weiteren gilt die Immobilisationsosteoporose bei Paraplegikern als hochfrakturrisikobelastet (38,130).

1.1.4 Diagnostik

In der Literatur wird häufig beschrieben, wie unzureichend die Therapie der Osteoporose oft ist. Studien zeigen, dass 95 % aller Patienten, die eine Fraktur erleiden, im Rahmen ihrer ambulanten oder stationären Behandlung nicht bezüglich einer Osteoporose evaluiert werden (11,44,126). Leitsymptom ist der Rückenschmerz, welcher mit Veränderungen an der Knochenstruktur einsetzt und einer sorgfältigen differentialdiagnostischen Abklärung durch den Arzt bedarf (14).

1.1.4.1 Risikofaktoren/Anamnese

Laut DVO-Leitlinien werden folgende Faktoren als Risiko für eine Osteoporose eingestuft und sollten somit eine Abklärung erzwingen: periphere Frakturen nach Bagatelltrauma, radiologisch gesicherte osteoporotische Wirbelkörperfrakturen (z.B. akut aufgetretene Rückenschmerzen röntgenologisch abgeklärt), eine Größenabnahme um mehr als 4 cm seit dem 25. Lebensjahr, bzw. innerhalb kurzer Zeit >2 cm (V.a. Wirbelkörperfraktur), ein Body-Mass-Index <20 oder ungewollte Gewichtsabnahme um mehr als 10%, ein hohes Sturzrisiko, d.h. zwei oder mehr Stürze in den letzten sechs Monaten und das hohe Risiko einer sekundären Osteoporose (15,33,88,96). Eine Einschätzung des Gesamtkakturrisikos als entscheidender klinischer Größe, sowie der Ausschluss sekundärer Osteoporoseformen und anderer Erkrankungen gelingt nur mittels vieler diagnostischer Instrumente. Dazu gehören neben der ausführlichen Anamnese, der Eruiierung von Risikofaktoren und der körperlichen Untersuchung auch die Bestimmung der Knochendichte, ein bildgebendes Verfahren wie Röntgen (bei klinischem Verdacht auf Wirbelkörperfrakturen und/oder zur Differentialdiagnose), das Basislabor sowie eine Sturzabklärung. Bei unklarer Genese der Osteoporose oder Verdacht auf ein malignes Geschehen können Skelettszintigramm, Magnetresonanztomographie, Computertomographie oder Knochenbiopsie eingesetzt werden (13).

Als starke Risikofaktoren haben sich in mehreren prospektiven epidemiologischen Studien nur stattgehabte Frakturen, das Lebensalter und die Knochendichte erwiesen (33,127).

Der Einfluss relativer Risiken wie Familienfrakturanamnese, körperliche Aktivität, Stürze, Nikotin und Nachweis von Knochenmarkern ist sowohl in Bezug auf die Bestimmung ihres exakten Ausmaßes als auch ihre Interaktionen mit den oben genannten bestvalidierten Risiken noch nicht bekannt (15,33,96). Als moderate Risikofaktoren gelten ebenso geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition, frühe Menopause (<45 Jahre), späte Menarche (>15 Jahre), niedrige endogene Östrogen-Expositionszeit (<30Jahre), ausgebliebenes Stillen, kalziumarme oder phosphatreiche Ernährung, Rassenzugehörigkeit, körperliche Inaktivität und rheumatoide Arthritis (15,17,33). Diese sind aber alle allein nicht beweiskräftig für das Vorliegen einer Osteoporose (88).

1.1.4.2 Körperliche Untersuchung bei Osteoporoseverdacht

Die körperliche Untersuchung erfasst Körpergröße, Gewicht, die Beweglichkeit der Wirbelsäule (inklusive Rotation und Seitneige), sowie den Muskel- und Neurostatus.

1.1.4.3 Knochendichtemessung:

Wesentliche Indikation zur Knochendichtemessung ist das Vorliegen eines starken Risikofaktors oder des Verdachts auf eine Wirbelkörperfraktur. Die Knochendichte (BMD) ist der entscheidende diagnostische Parameter. Die Quantifizierung der Knochendichte ist die einzige Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnose der Osteoporose vor Auftreten einer Fraktur. Daraus folgt auch die Möglichkeit der Prognose, wie hoch das Risiko einer späteren Manifestation einer Osteoporose ist. Die Osteodensitometrie zeigt die Rate des Knochenverlustes (Progression) in Kontrollmessungen und dokumentiert die Wirksamkeit einer Behandlung. Prinzipiell gilt, dass jede Knochendichtemessung nur eine Aussage über die gemessene Region erlaubt. Dabei unterscheidet man zwischen vier verschiedenen Methoden.

Die DXA, das heißt die Doppel-Röntgen-Absorptionsmessung, bedient sich des Prinzips des Flächenmessverfahrens zur Quantifizierung des Calcium-

Hydroxylapatit-Gehalts in Standardabweichungen (SD). Verwendete Messorte sind die Lendenwirbelsäule und beide Schenkelhalse. Ermittelt wird der T-Score als Vergleich der Dichtewerte der gemessenen Person mit denen eines normalen jungen Erwachsenen, d.h. einer maximal möglichen Knochendichte. Ein T-Score von >-1 SD gilt als Normalbefund, der Bereich von -1 bis $-2,5$ SD wird einer Osteopenie zugeordnet, bei einem Wert $>-2,5$ SD spricht man von einer messtechnischen Osteoporose, beim gleichzeitigen Vorliegen pathologischer Frakturen von einer manifesten Osteoporose (8).

Der Z-Score widerspiegelt den Vergleich der Dichtewerte der gemessenen Person mit „Normalpersonen“ im gleichen Alter und mit gleichem Geschlecht (17).

Nach WHO- und DVO-Leitlinien gilt diese Methode als goldener Standard, weil sie für die Patienten wenig belastend ist, mit einer sehr geringen Strahlenbelastung sehr genau an den osteoporoseempfindlichsten und frakturgefährdetsten Skelettabschnitten misst und durch den Einsatz in vielen großen Therapiestudien eine gute Vergleichbarkeit zulässt (15,33,96,88).

Bei der Qualitativen Computertomographie (QCT) wird die Volumendichte an Kortikalis und Spongiosa getrennt als Masse an Calcium-Hydroxylapatit pro Volumeneinheit in g/cm^3 der Lendenwirbelsäule bestimmt. Diese Methode nutzt Absolutwerte, wobei mehr als 120 HA/cm^3 als normal gelten, der Bereich zwischen $80-120 \text{ HA/cm}^3$ als Osteopenie und Werte unter 80 HA/cm^3 einer Osteoporose zugeordnet werden. Ihr Einsatz ist bei ausgeprägten degenerativen Veränderungen und Zustand nach beidseitiger Hüfttotalendoprothese trotz einer deutlich höheren Strahlenbelastung sinnvoll (33,88).

Die pQCT, oder auch periphere Qualitative Computertomographie ermittelt bei gleichen Wirkprinzipien die Knochendichte an Phalangen, zum Beispiel an einem Finger oder an einer Ferse.

Ultraschallmessungen an der Ferse oder an Phalangen können zur Einschätzung eines Frakturrisikos genutzt werden, jedoch nicht zur Diagnosestellung oder zum Ausschluss einer Osteoporose (13).

1.1.4.4 Konventionelles Röntgen

Das konventionelle Röntgen allein eignet sich nicht zur Verifizierung einer Osteoporose vor Fraktur, da eine Minderung des Mineralsalzgehaltes des Knochens im nativen Röntgenbild erst ab einem Substanzverlust von 30-40% sicher nachzuweisen ist. Erhöhte Strahlendurchlässigkeit, Betonung vertikaler Knochenbälkchen, Einbruch und Verdünnung der vertebrealen Endplatten und Kompressionsfrakturen sprechen in der seitlichen Aufnahme aber für das Vorliegen einer Osteoporose. Die Methode erweist sich auch als sehr wertvoll, um abgelaufene stumme Frakturen oder Einbrüche nach Art und Lage zu entdecken und zu quantifizieren, beziehungsweise Sekundärveränderungen wie degenerativ-entzündliche Erkrankungen, Osteomalazie, Malignome, Hyperparathyreoidismus oder Fluorose von der primären Osteoporose abzugrenzen. Primär gefordert sind routinemäßige BWS- und LWS-Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen (15,33,96). In Abhängigkeit vom klinischen Befund können ergänzend Aufnahmen der HWS, des Beckens und der Extremitäten notwendig werden (14).

1.1.4.5 Basislabor:

Die primäre Osteoporose weist in den üblichen Laborparametern in Blut und Urin keine Auffälligkeiten auf (14).

Das Basislabor dient dem Herausfiltern der wichtigsten Formen sekundärer Osteoporose und der Differentialdiagnose anderer Osteopathien, insbesondere der Osteomalazie. Es umfasst Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder C-reaktives Protein (CrP) und im Serum die Bestimmung von Calcium, Phosphat, Kreatinin, Alkalischer Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH) und Eiweiß-Elektrophorese (14,15,33,96). Unregelmäßigkeiten im Blutbild findet man bei Erkrankungen wie Malabsorption, Multiplem Myelom, Leukämie und Knochenmetastasen. Abweichungen im Calcium könnten durch Hyperparathyreoidismus, Malabsorption, M. Crohn, Zöliakie oder Osteomalazie bedingt sein. Erhöhte Kreatininwerte sprechen für eine Niereninsuffizienz, pathologische TSH-Werte für eine Hyper- oder Hypothyreose. Eine Veränderung in der Alkalischen Phosphatase findet sich bei chronischer Niereninsuffizienz und Osteomalazie, in der Eiweisselektrophorese bei dem Multiplen

Myelom. Die Leberenzyme reagieren bei Hämochromatose und Lebererkrankungen wie zum Beispiel der primären biliären Zirrhose. Eine sekundäre Genese der Osteoporose findet man bei 64% der Männer und 20% der Frauen (14).

1.1.4.6 Die drei Säulen der Sturzabklärung

Die Anamnese multipler Stürze erhöht das Risiko osteoporotisch bedingter Frakturen bei postmenopausalen Frauen (15). Unterschiedliche Tests ermöglichen die Erfassung des Sturzrisikos. Dazu gehören Aufstehetests, Tandem- oder Einbeinstand. Eine Überprüfung möglicher sturzfördernder Medikamente, wie beispielsweise Sedativa, Antidepressiva oder sedierend wirkender Analgetika gehört ebenso zur Sturzabklärung/-vermeidung wie ein geriatrisches Assessment bei Demenz oder Multimorbidität (15,33,96). Die meisten Stürze sind multifaktoriell bedingt. Ätiopathogenetisch werden sie in extrinsische, infolge von außen einwirkenden Kräften, synkopale, infolge Kontrollverlust über das lokomotorische System mit oder ohne Bewusstseinsverlust und lokomotorisch-posturale Stürze (durch Funktionsdefizite) eingeteilt (15,17,26).

1.1.5 Prophylaxe und Therapie

Durch die Kenntnis der Pathophysiologie der Erkrankung konnten neue Medikamente entwickelt werden. Daher stehen derzeit effektive Medikamente zur Prävention und Therapie der Osteoporose zur Verfügung.

1.1.5.1 Calcium und Vitamin D3

Als medikamentöse Basistherapie gelten Calcium- und Vitamin-D3-Substitution, da selbst bei einer ausgewogenen Ernährung bei Osteoporosepatienten die täglich notwendigen Dosen nicht erreicht werden. In Deutschland werden durchschnittlich 500 mg Calcium/Tag aufgenommen. Besonders in der älteren Bevölkerung ist die Calciumversorgung unzureichend (78). Sowohl Calcium als auch Vitamin D3 sind in vielen Studien zur spezifischen Pharmakotherapie supplementiert worden, eine fraktursenkende Wirkung der beiden Wirkstoffe allein konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (78). Nur durch die Kombination beider Substanzen wird die

volle Wirksamkeit, auch für die Sturzprävention, erreicht (78). Deshalb gilt leitliniengerecht eine ausreichende Versorgung mittels täglich 1000 mg Calcium und 400-1200 IE Vitamin D3, je nach Mangelsituation parallel zu einer spezifischen Osteoporosetherapie als obligat (33).

1.1.5.2 Spezifische Pharmakotherapie zur Verbesserung der Knochenstabilität

Bei der spezifischen Pharmakotherapie zur Verbesserung der Knochenstabilität wird zwischen antiresorptiven und anabolen oder teilanabolen Medikamenten unterschieden. Zu den antiresorptiven Pharmaka zählen Alendronat 70 mg als wöchentliche oder 10 mg als tägliche Dosis, Ibandronat, Östrogene, Risedronat täglich 5 mg oder wöchentlich 35 mg und Raloxifen 60 mg pro Tag. Strontiumranelat und Teriparatid fördern als anabole/teilanabole Stoffe den Knochenanbau. Alle genannten Medikamente haben eine vergleichbare fraktursenkende Wirkung an der Wirbelsäule, etwa mit Halbierung der Wirbelkörperfrakturinzidenz. Dies gilt auch für die Verminderung peripherer Frakturen mit Ausnahme des Raloxifen. Raloxifen konnte in der MORE-Studie (Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation) bei nicht-vertebralen Frakturen nur eine signifikante Minderung der Frakturrate bei Knöchelfrakturen nachweisen (121). Da weder vergleichende Studien zur Frakturhemmung zwischen den einzelnen Präparaten existieren, noch Kriterien belegt sind, welche beweisen würden, dass Untergruppen nach Alter, Knochenumbau oder andere ein Medikament als präferentiell fraktursenkend benennen könnten, kann deren Auswahl individuell erfolgen (33).

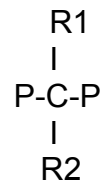
Bisphosphonate

In Deutschland für die Osteoporosetherapie zugelassene orale Bisphosphonate sind Alendronat, Risedronat und Ibandronat.

Alendronat und Risedronat wurde in umfangreichen Studien eine ausgezeichnete Verträglichkeit bescheinigt, wenn sie 30 Minuten vor der ersten Tagesmahlzeit unter vorab ausreichender Zufuhr von Leitungswasser eingenommen werden (78). Ibandronat bietet als neuestes Medikament dieser Stoffgruppe neben der Monatsdosis oral auch die Alternative der i.v.-Gabe und somit die Möglichkeit einer besseren Patientencompliance (100).

Zwei Phosphatreste sind in den Bisphosphonaten mittels Sauerstoffbrücke miteinander verbunden. Deren Abbau durch Phosphatasen bewirkt eine kurze Halbwertszeit.

Die Struktur P-O-P wird durch den Ersatz des Sauerstoffatoms durch ein Kohlenstoffatom:



gegenüber dem Abbau von Phosphatasen resistent. Somit können dem Molekül weitere Substituenten zugefügt werden.

Der depotähnliche Effekt wird bei beiden Medikamenten in Form einer Wochentablette genutzt, welche den Behandlungskomfort steigert und die Patientencompliance erhöht (78).

Wichtigstes Ziel der Osteoporosetherapie ist die Frakturvermeidung. Entscheidend bei der Behandlung ist eine Kombinationstherapie, die neben der Basis- auch die Schmerz-, Bewegungs- und Gesprächstherapie umfassen muss. Allgemeine Empfehlungen beinhalten die regelmäßige körperliche Aktivität, eine ausreichende Sonnenlichtexposition (mindestens 30 Minuten mittäglich), eine Sturzabklärung und – intervention bei hohem Sturzrisiko, eine ausreichende Grundversorgung (1500 mg Calcium pro Tag) durch entsprechende Ernährung, eine Vermeidung von Nikotin und eine Reduktion des täglichen Alkoholkonsums auf weniger als 30 g/die. Bei nichtausreichender Ernährung (BMD >20) muss eine Abklärung des Untergewichts erfolgen. Bei mobilitätseingeschränkten Menschen, die älter als 65 Jahre sind, sollte eine Supplementierung von bis zu 1500 mg Calcium und 1000 IE Colecalciferol täglich peroral erfolgen. Eine postmenopausale Hormontherapie ist nicht generell zur Primärprophylaxe zu empfehlen, sondern sollte interindividuell mit der Patientin entschieden werden. Neben einer suffizienten Schmerztherapie sind ein ergänzendes Bewegungstraining, gegebenenfalls die Rumpfstabilisierung durch elastische Stützieder, Hüftschutz durch Hüftprotektoren und ambulante oder stationäre Rehabilitationsmaßnahmen wichtige begleitende Therapieoptionen. Klinische Verlaufskontrollen unter spezieller Pharmakotherapie im Abstand von drei

bis sechs Monaten zu den Fragen Compliance, Verträglichkeit und möglichem Frakturgeschehen sind obligat. Eine Knochendichtemessung im Therapieverlauf sollte frühestens nach zwei Jahren erfolgen.

So ist die Osteoporose zu einer frühdiagnostizierbaren und gut behandelbaren Krankheit geworden (13).

1.2 Schmerztherapie

1.2.1 Grundlagen

Es gibt wenige Studien in der Literatur, die das chronische Schmerzsyndrom des älteren Menschen mit Osteoporose untersucht haben (103).

Als chronisch wird ein Schmerz bezeichnet, welcher trotz Behandlung länger als 12 Wochen besteht (51).

Die Osteoporose beginnt häufig schmerzfrei. Sie ist eine schleichende Erkrankung, deren Symptome, die durch Knochenstrukturveränderung/-schwächung bedingt sind, sich oftmals erst Jahre nach ihrem Ausbruch bemerkbar machen. Hierbei kommt es häufig zu Frakturen, die eine akute Schmerzsymptomatik verursachen (138). Subjektives Leitsymptom der Osteoporose ist der schwere Rückenschmerz. Die häufig daraus resultierende partielle oder komplette Immobilisation lässt das Risiko sowohl muskulärer Atrophie als auch des Knochenverlustes ansteigen und fördert somit das Risiko neuer Frakturen (104).

Problematisch ist auch das oft Monate bis Jahre andauernde Intervall vom Eintritt frischer Frakturen bzw. Mikrofrakturierungen des Knochens bis zur Entwicklung dieser krankheitsassoziierten Schmerzen (78).

Krankheitsfolge ist ein komplexer Eingriff in die tägliche Lebensqualität.

Der Circulus vitiosus aus Schmerz, Bewegungsmangel, Minderung des Knochenstoffwechsels und erhöhter Sturz- und Frakturgefahr setzt ein. Um die Bewegung als wichtige Therapiemaßnahme in der Osteoporose einsetzen zu können, muss der Schmerz bereits auf ein tolerables Maß reduziert werden. Schmerz ist ein multidimensionales Geschehen (14). Eine gute Schmerztherapie kann und muss deshalb sowohl auf pharmakologischen, physiotherapeutischen, als auch psychologischen und sozial-stabilisierenden, reintegrierenden Säulen aufgebaut sein.

Nicht-steroidale Antirheumatika und Opioide, oral appliziert, sind häufig angewandte Stoffgruppen in der Schmerztherapie (116,144).

1.1.2 NSAR

Die Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) sind antiphlogistische Analgetika, die in unterschiedlichem Ausmaß auch antipyretisch und thrombozytenaggregationshemmend wirken.

Sie sind Abkömmlinge der Acetylsalicylsäure und gehören zur Gruppe der Nichtopioid-Analgetika.

Die traditionellen NSAR umfassen die Substanzen Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Naproxen und Meloxicam (22). Seit 1999 gibt es die selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer Rofecoxib (zurückgezogen), Celecoxib, Etoricoxib und Lumiracoxib (in Zulassung).

Die NSAR wirken rasch, auch bei entzündlichem Schmerz, haben jedoch Nebenwirkungen, insbesondere im Bereich des Magen-Darm-Traktes.

Es ist bekannt, dass ihr Wirkmechanismus über die Prostaglandinsynthese gesteuert wird. So werden einerseits durch deren Hemmung im entzündeten Gewebe analgetische und antiphlogistische Effekte ausgelöst, andererseits treten in Organsystemen, in denen gleichzeitig die Prostaglandinbildung umfassend gehemmt wird, charakteristische unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac u.a. greifen nicht nur im Bereich der Nozizeptoren an, wo sie durch Hemmung der Prostaglandinsynthese die Erregbarkeit der Nozizeptoren reduzieren, sie hemmen ebenso wie die Analgetika mit antipyretischer Eigenschaft (z.B. Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Metamizol) die Weiterleitung nozizeptiver Informationen an das Zentralnervensystem (22,55). Bei der Ausbildung der zentralen analgetischen Wirkung der Nichtopioidanalgetika spielt die Hemmung der Prostaglandinsynthese ebenso eine wichtige Rolle, da die Prostaglandine die synaptische Erregungsübertragung im nozizeptiven System fördern (22,55). Die Cox-2-Hemmer haben einen ähnlichen Effekt mit Reduktion der Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt. Es wurden jedoch in der klinischen Anwendung negative Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem beobachtet, so dass die meisten Präparate vom Markt genommen wurden (37). In dieser Stoffgruppe liegt

aber unter adäquater Risiko-Nutzen-Abwägung sicher die Zukunft der adjuvanten Schmerztherapie.

Das unterschiedliche pharmakokinetische Verhalten der NSAR ist ein entscheidendes Kriterium für ihre optimale Auswahl zur Therapie.

Im Unterschied zur Acetylsalicylsäure werden alle neueren NSAR wegen ihrer höheren Lipophilie und damit fehlenden Wasserlöslichkeit nach der Magenpassage aus dem Dünndarm absorbiert.

Bei ungünstiger Galenik, zum Beispiel säurefester Ummantelung, kann eine stundenlange Retention im Magen, z.B. bei Diclofenac-Präparaten, zu fehlender Absorption führen. Der Patient verspürt dann keine Wirksamkeit. In der Schmerztherapie ist aber der schnelle Wirkungseintritt gewünscht, sodass moderne lipophilere Medikamente eingesetzt werden.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind z.B. die Auslösung pseudoallergischer Reaktionen. Daher sollten Patienten, die an einem Asthma bronchiale, Schleimhauterkrankungen, chronischer Bronchitis oder Hauterkrankungen (z.B. Neurodermitis) leiden, die Erstdosierung unter ärztlicher Kontrolle einnehmen.

Weitere Nebenwirkungen betreffen vor allem Organsysteme mit hohen Wirkstoffkonzentrationen. Im Magen-Darm-Trakt kommt es in ca. 10% der Fälle zu funktionellen Störungen bis hin zu schweren lebensbedrohlichen Blutungen.

Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass das Risiko lebensbedrohlicher gastrointestinaler Blutungen durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure (dosisabhängig) deutlich erhöht ist, Naproxen und Piroxicam haben ein ähnliches Risikoprofil. Im Vergleich dazu ist das Risiko unter Diclofenac und Ibuprofen signifikant geringer, eine gastrointestinale Blutung hervorzurufen (65).

Blutungen in anderen Organsystemen, schwere Nieren- und Leberschädigungen, Knochenmarksschäden oder Hauterkrankungen treten hingegen selten auf (22). In letzter Zeit werden zunehmend kardiovaskuläre Nebenwirkungen diskutiert, wie auch negative Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel (7,25).

Ibuprofen

Ibuprofen [2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure], Summenformel: C₁₃H₁₈O₂) ist ein Vertreter der NSAR und gehört chemisch in die Gruppe der Arylpropionsäuren.

Es hemmt nichtselektiv die Cyclooxygenasen I und II, die für die Bildung von entzündungsvermittelnden Prostaglandinen verantwortlich sind und wirkt somit analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch. Seine Nebenwirkungen, zum Beispiel am Gastrointestinaltrakt beruhen ebenso auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese in ihren physiologischen Funktionen, hängen von der Dosis und der Anwendungsdauer ab und können durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme bei der Einnahme teilweise vermindert werden. Allergische Reaktionen sind ebenso beschrieben. Der Einfluss von Ibuprofen auf die Blutgerinnung ist vergleichsweise (zu ASS) gering. Jedoch bewirkt es eine reversible Thrombozytenaggregationshemmung, wodurch sich das Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme erhöht. Andererseits ist ASS ein irreversibler und Ibuprofen ein reversibler Inhibitor der Cyclooxygenase (COX) (22). Nach neuesten Forschungen kann hochdosiertes Ibuprofen deshalb die Wirkung von Low-dose-ASS schwächen, weil sich das Ibuprofen allmählich von der Cyclooxygenase löst, auf Grund der raschen Pharmakokinetik der ASS dann aber kein bindungsfähiges ASS mehr vorhanden ist. Daraus folgend lautet die Empfehlung der Food-and-Drug-Administration (FDA): Einnahme von Ibuprofen mindestens 30 Minuten nach ASS und spätestens acht Stunden vor der nächsten ASS-Dosis (25). Ibuprofen steigert die Plasmakonzentration von Lithium durch dessen verringerter Ausscheidung in der Niere und kann somit zur Lithium-Intoxikation führen (12).

1.2.3 Die Opiode

Opiode sind Analgetika, die durch Bindung an Opioid-Rezeptoren im Zentralnervensystem und in peripheren Organen wirken. Da sie unabhängig von der Form der Gabe (systemisch/oral/rektal) auf dem Blutweg an sämtliche Synapsen des nozizeptiven Systems gelangen und dort wirksam werden, addiert sich ihre Hemmwirkung von Synapse zu Synapse in der Bahn bis beispielsweise zum Thalamus als Ort der Entstehung der Schmerzempfindung. Daraus erklärt sich ihre besonders ausgeprägte schmerzreduzierende Wirkung. Die Wirkungen auf Thalamus, limbisches System, periaquäduktales Grau und Raphekerne machen die supraspinale Analgesie aus (53).

Opiode werden verhältnismäßig langsam aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Wirkung und Wirkmaximum treten im Vergleich zur parenteralen Gabe verzögert ein,

das Wirkmaximum ist weniger ausgeprägt, die Wirkung klingt langsamer ab. Bei der oralen Gabe muss wegen der geringen Bioverfügbarkeit das 2-3fache im Vergleich zur parenteralen Dosis gegeben werden. Eine Sonderform der oralen Opioidtherapie liegt in der Verabreichung von Retardpräparaten, wodurch die reguläre Wirkdauer nicht retardierter Präparate von etwa vier Stunden auf das 2-3fache verlängert wird. Nach heutiger Kenntnis gibt es keinen wesentlichen Unterschied in den Wirkungsarten, wo Opioid- und Nichtopioidanalgetika ihre schmerzdämpfende Wirkung entfalten. Es hat sich gezeigt, dass sich in entzündetem Gewebe Opioidrezeptoren an den Nozizeptoren ausbilden, an die Opioidanalgetika binden und eine Hemmwirkung entfalten können (22).

Nebenwirkungen sind Schwindel, Übelkeit, Brechreiz, Schwitzen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit. Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen, Alkoholabhängigkeit, Drogenproblemen, stattgehabtem Delirium tremens oder bestehender Suizidgefahr sollten nicht mit Opioiden therapiert werden (53,111).

Substanzen der Opioidgruppe sind Morphin, Fentanyl, Alfentanil, Remifentanil, Sufentanil, Naloxon und Tramadol.

Tramadol

Tramadol, (Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, Summenformel: C₁₆H₂₅NO₂, ist ein schwachwirksames Opioid zur Therapie mittelstarker Schmerzen und das einzige opioide verschreibungspflichtige Analgetikum, das nicht dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt. Tramadol wirkt als zeitweiser Agonist an den μ -Opioidrezeptoren. Die präsynaptische Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin wird blockiert. Die Non-Responder-Rate ist jedoch hoch, bis zu 30%. Nebenwirkungen von Tramadol sind Entzugserscheinungen nach Absetzen des Medikaments wie Unruhe, unbegründetes Schmerzempfinden, Depressionen, Erbrechen, Magenkrämpfe, Diarrhoe, Erschöpfung oder grippeähnliche Symptome (53). Bei starker Übelkeit sollte die Therapie mit einem Antiemetikum kombiniert werden. Tramadol darf nicht gemeinsam mit Bupropion und MAO-Hemmern verwendet werden, die Kombination mit Antikoagulantien, Benzodiazepin (Dämpfung des Atemzentrums) und serotoninerger Medikamenten, z.B. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI-Antidepressiva), bedarf der strengen Überwachung (95).

1.3 Lebensqualität

1.3.1 Definition und Anwendung

Die WHO definiert Lebensqualität wie folgt: Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. Lebensqualität wird beeinflusst durch die körperliche Gesundheit, den psychischen Zustand, den Grad der Unabhängigkeit, die sozialen Beziehungen sowie durch ökologische Umweltmerkmale (WHOQOL-Group, 1994).

Seit den 90er-Jahren finden Lebensqualitätsfragebögen zunehmend Anwendung in epidemiologischen, gesundheitsökonomischen und klinischen Betrachtungen. Auch im Bereich der Qualitätssicherung medizinischer Versorgung wird die Lebensqualität zu einem wichtigen Outcomeparameter zur Bewertung ambulanter und stationärer Versorgungsqualität (62). Je weniger eine medizinische Behandlung Heilung in Aussicht stellen kann, umso mehr wird die Verbesserung des subjektiven Befindens der Patienten zum eigentlichen Therapieziel. Mit Hilfe unterschiedlicher Messinstrumente wird versucht, dieses zu objektivieren (106).

1.3.2 Methoden der Messung

Zur Messung der Lebensqualität existieren unterschiedliche Ansätze:

1. Die der allgemeinen oder globalen Lebensqualität „Quality of Life“ (QOL). Den Inhalt bilden Aussagen über die allgemeine Lebenssituation.
2. Die der gesundheitsbezogenen Lebensqualität „Health Related Quality of Life“ (HRQL), mit Aussagen über den allgemeinen Gesundheitszustand, mit mehrdimensionalem Merkmalsprofil, veränderungssensibel bei gesundheitsrelevanten Ereignissen, genutzt zum klinischen Vergleich zwischen zwei Erkrankungen und
3. die der erkrankungsbezogenen Lebensqualität „Disease Specific/ Related Quality of Life“ (DRQL), inhaltlich Aussagen über spezifische Belastungen durch spezifische Erkrankungen oder Behandlungen, mit mehrdimensionalem

Merkmalsprofil, veränderungssensibel bei spezifischen Interventionen, verwendet zum klinischen Vergleich zwischen verschiedenen Therapien sowie Nützlichkeit-Messungen mit Aussagen über die Bedeutung der spezifischen Erkrankung für die allgemeine Lebenssituation mit einem hoch integrierten Einzelmaß für die Erkrankung und Lebensqualität als gesundheitsökonomischer und klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen oder Therapien (106).

1.4 Fragestellungen:

1. Wirkt die Basistherapie der Osteoporose mittels Bisphosphonaten/Calcium und Vitamin D3 bereits im Sinne einer Schmerztherapie?
2. Welche Analgetika-Gruppe ist effektiver in der adjuvanten Schmerztherapie bei Osteoporose:
 - a) periphere Schmerztherapie mittels Nicht-steroidaler Antirheumatika, in der Studie repräsentiert durch Ibuprofen oder
 - b) zentrale Schmerztherapie mit Opioiden, vertreten durch Tramadol?
3. Führt eine adäquate Schmerztherapie bei Patienten mit primärer Osteoporose zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität?

2. Patienten und Methoden:

2.1 Patienten

Das Ausgangsdatenmaterial umfasste 451 Patienten einer orthopädischen Praxis, ausgewählt nach Aktenlage aufgrund einer nachgewiesenen, therapiebedürftigen Osteoporose. Die Selektion nach den unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien ergab eine Gruppe von 117 Probanden, dies entspricht 26% des Gesamtklientels.

2.2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien in diese klinische Studie waren das Vorliegen einer primären (postmenopausalen oder senilen) Osteoporose bei Patienten mit pathologischen Werten in der Osteodensitometrie mittels QCT (nicht älter als sechs Monate) und deren Therapie mittels Bisphosphonat (Alendronat 70mg/Woche) sowie Supplementierung von Calcium und Vitamin D3 seit mindestens sechs Monaten. Obligat mussten Röntgenbilder der BWS und LWS in zwei Ebenen mit oder ohne osteoporotischen Frakturachweis, zu Untersuchungsbeginn nicht älter als drei Monate, existieren. Zu Studienbeginn lagen für alle Patienten eine körperliche Untersuchung im Sinne eines orthopädischen Status mit Aufsteh- und Tandemtest und das leitliniengerechte Laborscreening zum Ausschluss einer sekundären Genese der Osteoporose vor.

Alle Patienten erhielten eine Verordnung zum einmal wöchentlichen Osteoporosesport mit dem Ziel, Knochendichte zu erhalten und zu verbessern, aber auch Sicherheit bei Alltagsbewegungen wiederzuerlangen, durch Muskelkräftigung einen Ausgleich muskulärer Dysbalancen zu erreichen und Koordination, Reaktion und Gleichgewicht zu beüben. Die regelmäßige Teilnahme am Osteoporosesport wurde von Seiten der durchführenden Physiotherapeuten kontrolliert, dokumentiert und rückgemeldet.

Jeder Proband willigte nach ausführlicher Aufklärung über den Studienzweck, d.h. die Frage der Optimierung der Schmerztherapie unter einer Osteoporose-Basistherapie mittels Alendronat, Calcium und Vitamin D3, schriftlich in die Verwertung seiner anonymisierten Daten in einer wissenschaftlichen Arbeit ein.

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg beantragt und von ihr genehmigt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Formen sekundärer Osteoporose. Patienten, die in der Anamneseerhebung über die Einnahme von Prednisolon bzw. einem gleichwirkenden Kortisonpräparat in einer Dosierung von 7,5 mg/die oder mehr über einen Zeitraum von sechs Monaten berichtet hatten wurden ebenso wenig in die Studie einbezogen wie folgende Nebenerkrankungen: Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa als chronisch-entzündliche Erkrankungen, Nierenfunktionsstörungen mit einem Kreatininanstieg über 144 mol/l, schwere Niereninsuffizienzen mit einer Kreatinin-Clearance unter 35 ml/min, schweres Malabsorptionssyndrom, Schluckbeschwerden bzw. Schluckstörungen, frische bzw. stattgehabte Ulzerationen oder Blutungen im Gastrointestinaltrakt, wie auch der Zustand nach Magen- und Dünndarmresektionen, unkontrollierter Hypertonus, Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten, instabile Angina pectoris, Hypokalzämie, Osteopenie, Osteomalazie, Morbus Paget, wie auch andere Störungen des Skelettaufbaus, welche eine Osteodensitometrie technisch undurchführbar werden ließen, Schilddrüsenkarzinome und HIV-Positive. Alternativ Osteoporosetherapierte mittels Fluoriden, Calcitonin, Selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM), Teriparatid (Parathormon 1-31), Alfacalcidol und Strontium, aber auch eine laufende Lithiumtherapie unterlagen ebenso der Negativselektion wie die Nichteinwilligung in die wissenschaftliche Datenverarbeitung. Wegen der prozentual sehr kleinen Menge und der schlechteren Vergleichbarkeit wurden auch die Männer aus dieser Studie ausgeschlossen. Ihr Anteil betrug jedoch unter allen Patienten mit primärer Osteoporose absolut 9, d.h. 7%.

Die medikamentöse Therapie bestehender Begleiterkrankungen wurde während der Studie fortgeführt.

2.2 Methoden

Alle 451 Patienten unterzogen sich einer klinischen Untersuchung, einer Knochendichtemessung, Röntgenaufnahmen von BWS und LWS und einer Basis-Labordiagnostik.

Die klinische Untersuchung schloss den Aufsteh- und den Tandemtest als geeignete neuromuskuläre Untersuchungsverfahren zur einfachen Kraft- und Koordinationsprüfung sowie der Identifizierung eines Sturzrisikos ein (109).

Der Aufstehetest dient der Untersuchung der muskulären Leistung. Der Proband muss so schnell als möglich fünfmal hintereinander ohne Armeinsatz bis zur Streckung in Hüft- und Kniegelenken aufstehen. Die dazu benötigte Zeit sollte maximal 20 Sekunden betragen. Schafft ein Patient das Aufstehen nicht so häufig oder nicht so schnell, gilt der Test als nicht bestanden (109).

Der Tandemtest überprüft das Gleichgewicht. Der Patient soll 10 Sekunden im Tandemstand stehen, d.h. beide Füße in einer Linie hintereinander, wobei die Ferse des einen Fußes die Spitze des anderen berührt. Jedes Umsetzen beendet den Versuch. Der beste von drei Versuchen wird gewertet (109).

Die verwendeten Osteodensitometrie-Messungen mittels QCT erfolgten am gleichen Gerätetyp GE Lightspeed 16 (Zulassung 2005) in der Radiologischen Abteilung des Krankenhauses Beeskow. Der Nachweis einer regelmäßigen Qualitätssicherung einmal wöchentlich durch Phantom liegt vor. Bedingung für die Aufnahme in diese Studie war ein Absolutwert von weniger als 80 HA/cm³. QCT ist eine standardisierte, in der im Untersuchungszeitraum gültigen DVO-Leitlinie zugelassene Messmethode, die den Nachteil der höheren Strahlenbelastung jedoch durch die exaktere Aussagefähigkeit zu Unterschieden im spongiösen und Kompaktknochenabbau gerade in der Phase der postmenopausalen Osteoporose gut geeignet ist, quantitative Aussagen zur Frakturgefährdung zu treffen, da sich diese zum überwiegenden Teil noch in den Wirbelkörpern abspielt.

Von einer Kontrolluntersuchung der Knochendichte nach Studienabschluss wurde wegen der Kürze des Intervalls, sechs Monate, und damit Nichtaussagefähigkeit, abgesehen.

Die Röntgenaufnahmen der Brust- und Lendenwirbelsäule wurden in der Radiologischen Abteilung des Krankenhauses Beeskow, in der Chirurgischen Praxis Dr. med. J. Mogel bzw. in der Orthopädischen Praxis Dipl. Med. H. Ullrich durchgeführt. Neben der Frakturdiagnostik konnte an ihnen auch die Eignung zur Osteodensitometrie der Wirbelsäule überprüft werden. Patienten mit schweren spinalen Skelettdeformierungen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zur Wirbelkörperfrakturerkennung wurde die morphometrische Analyse nach Genant et al 1993 genutzt (45).

Das Laborscreening erfolgte durch das Labor der Laborgemeinschaft Oderland. Es umfasste ein Differentialblutbild, BSG/CrP, Calcium im Serum, Phosphat, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, eine Eiweißelektrophorese sowie das Thyroidea-stimulierende Hormon und diente als Ausschlusskriterium sekundärer Formen der Osteoporose.

Im Ergebnis verblieben 150 Patienten mit primärer Osteoporose. Ihnen wurden mit einem Anschreiben sowie adressiertem und frankiertem Rückumschlag die unten aufgelisteten Fragebögen mit der Bitte um Rücksendung innerhalb von 14 Tagen zugesandt bzw. in einigen Fällen beim Praxisbesuch persönlich überreicht.

Anhand der eingegangenen Daten der oben spezifizierten Patientengruppe erfolgte eine nochmalige Selektion nach benannten Ein- und Ausschlusskriterien, wodurch 117 Probanden für eine prospektive, pseudorandomisierte, nichtverblindete Studie zur Verfügung standen. Diese wurde unter Verwendung der folgenden Mittel durchgeführt:

2.2.1 Eigener Fragebogen, I und II mit inkludierter visueller Analogskala (VAS)

Dieser speziell konzipierte Fragebogen diente in Version I der Erfassung zusätzlicher Patientendaten zur besseren Objektivierung der erhobenen Befunde wie Schulbildung, Gangunsicherheiten, Begleiterkrankungen und Begleittherapien, stattgefundenen Operationen, Zahl der Praxisbesuche und Lebensstil wie Ess-, Trink-, Rauchgewohnheiten und körperlicher Aktivität. Er wurde zur Frage der Negativselektion des Probandengutes bei Begleiterkrankungen, welche eine sekundäre Form der Osteoporose bedingen könnten, genutzt und inkludiert die

Visuelle Analogskala zur einfachen Vergleichbarkeit von Veränderungen im Segment des Schmerzempfindens. In der vorliegenden Arbeit wurde die VAS als eine 10 cm lange, horizontale Linie mit einer aufgetragenen Skala von null bis zehn angewandt, wobei null Schmerzfreiheit beschreibt und zehn den stärksten vorstellbaren Schmerz widerspiegelt. Die visuelle analoge Schmerzskala gilt als praktikables, zuverlässiges, valides und empfindliches Instrument der Schmerzquantifizierung (115). Es erfolgte eine zeitliche Eingrenzung für den „momentan gefühlten Schmerz“. Der eigene Fragebogen ergänzt somit den IOF-Qualeffo-41-Fragebogen um Informationen zu Körperstrukturen und Umwelteinflüssen. In ihn aufgenommen wurden auch die Ergebnisse der Aufsteh- und Tandemtests aus der klinischen Untersuchung, die Auswertung der Röntgenbilder von BWS und LWS sowie die Auflistung der Laborwerte. In der zweiten Befragung wurde der eigene Fragebogen II auf die Ermittlung von Veränderungen im Vergleich zum ersten Studienteil reduziert, bzw. um die Frage nach neu aufgetretenen Nebenwirkungen erweitert. Er enthielt somit nur drei Punkte: Wie empfinden sie ihre augenblickliche Schmerzsituation (VAS)? Litten oder leiden Sie an Nebenwirkungen durch die erfolgte Schmerztherapie? Hat sich an der Therapie Ihrer Begleiterkrankungen etwas geändert oder sind neue Erkrankungen hinzugetreten?

2.2.2 Osteoporose-Risiko-Fragebogen

Der vom Dachverband Osteologie (DVO) und den Regionalen Experten-Kreisen Osteoporose (REKO) entwickelte Erhebungsbogen zu Osteoporoserisiken umfasst Fragen zu Verlust der Körpergröße, Rückenschmerzen, Stürzhäufigkeit, Frakturen, familiärer Frakturhäufung, Kortisoneinnahme, entzündlichen Erkrankungen, körperlicher Inaktivität, Untergewicht, Ernährungsgewohnheiten und Hormonlage (1).

2.2.3 IOF-Qualeffo-41-Score (IOF-41)

Die International Osteoporosis Foundation veröffentlichte am 10. Dezember 1997 diesen Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Osteoporosepatienten mit vertebrealen Frakturen. Er gliedert sich in fünf Unterbereiche: 1. Schmerz, 2. körperliche Leistungsfähigkeit: Aktivitäten des täglichen Lebens, Tätigkeiten im Haus, Bewegung, 3. Freizeit/soziale Aktivitäten, 4. Wahrnehmung der allgemeinen

Gesundheit und 5. Stimmung. Der Fragebogen wurde in einer Multicenterstudie in sieben Ländern validiert. Die Auswertung der einzelnen Domänen sowie des Gesamtscores aus 41 Fragen folgt dem von den Autoren Lips und Cooper vorgegebenen Score-Algorithmus in der Update-Version vom 31.10.2005 (68,69,70). Der Score des IOF-Qualeffo-41 kann Punkte zwischen 41 und 205 erreichen bzw. bei der Justierung des niedrigsten Scores pro Item auf 0 zwischen 0 und 164 Punkte. In beiden Berechnungen des Scores – wobei drei-, vier- und fünfstufige wie auch zum Teil negativ gepolte Items nach einem vom Testautor genau beschriebenen Procedere quantitativ integriert werden – bedeutet ein niedriger Score wenig und ein hoher Score große Problembelastung durch Osteoporose.

Der Score kann ebenfalls als Prozentsatz ausgewiesen werden. Wer 100 Prozent der Rohpunktwerte im IOF-Qualeffo-41-Score aufweist (in der ersten Zählung mit 1 als niedrigstem Wert pro Item) hätte also eine enorm hohe Problembelastung und somit auch 205 Punkte erzielt.

Wer hingegen bei einem Prozentsatz von 50% liegt (bei einem Rohpunktwert von 123 Punkten im selben Zählmodus), hätte einen Belastungsgrad mittlerer Stärke.

Wegen der Prägnanz der momentan gefühlten Lebensqualität als Parameter der Wirksamkeit der Analgetikatherapie auf den Verlauf der Osteoporose wurde die Frage 31: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen?“ gesondert betrachtet.

Es fanden zwei Befragungen statt. Die erste Probandenbefragung erfolgte in der Zeit vom 02. Januar 2005 bis 31. März 2005. Nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung zum Hintergrund der Untersuchung willigten alle 117 in die Arbeit aufgenommenen Patientinnen in die anonymisierte Nutzung ihrer Daten ein. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag jedem Fragekatalog als Abschluss bei. Die erste Befragung wurde zeitgerecht abgeschlossen, die Daten tabellarisch erfasst und statistisch aufgearbeitet.

Aus der zeitlichen Abfolge des Eintreffens der Studienteilnehmerinnen in der orthopädischen Praxis resultierte die Randomisierung in Gruppe 1, 2 oder 3. Im Ergebnis lagen drei Gruppen mit je 39 Probandinnen vor. In Gruppe 1 erhielten die Probandinnen 3 x 600 mg Ibuprofen/d zur Schmerztherapie und in Gruppe 2 Tramadol retard 2x1/d. Gruppe 3 umfasste Patientinnen ohne zusätzliche

Schmerztherapie. Die gewählten Medikamente hatten eine adäquate analgetische Potenz. Die Probandinnen waren informiert, dass sie sich bei Nebenwirkungen jederzeit an den Untersuchungsleiter wenden könnten. Zur klinischen Kontrolle stellten sie sich mindestens einmal vierteljährlich in der Praxis vor. Bei der Negativselektion von Patientinnen mit gastrointestinalen Problemen in der Anamnese wurde auf eine präventive Gabe eines Magenschutzstoffes verzichtet.

Nach Durchführung dieser unterschiedlichen Therapien über sechs Monate erfolgte die zweite Befragung. Auch diese endete zeitgerecht und wurde tabellarisch und statistisch ausgewertet. Sie lag im Zeitraum vom 01. Juli 2005 bis 30. September 2005. Genutzt wurden der IOF-Qualeffo-41-Score sowie der individuelle Fragebogen II mit Visueller Analogskala.

2.3 Statistik

Zur Untersuchung der zentralen Hypothese dieser Arbeit erfolgte die Erfassung aller Daten im Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft Excel, anschließend übertragen in SPSS, Version 12.0., im experimentellen Design unterteilt in eine mit Ibuprofen therapierte Gruppe, eine mit Tramadol behandelte und eine Kontrollgruppe. Die drei Variablen der Visuellen Analogen Schmerzskala wurden gebildet aus dem ersten Messzeitpunkt, dem zweiten Messzeitpunkt und der Differenz zwischen zweitem und erstem Messzeitpunkt, analog hierzu die Variablen aus dem IOF-Qualeffo-41-Score. Die deskriptive Statistik mit Mittelwert und Standardabweichung diente der Beschreibung des Patientenkollektivs. Für abhängige Stichproben gelangte der t-Test und die Berechnung der Signifikanz p zur Anwendung. Von einem statistisch signifikanten Unterschied gehen wir ab einem Wert $p < 0,05$ aus. Zur Überprüfung der Validität und der besseren Vergleichbarkeit mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten ermittelten wir zu dem Lageparameter das 95%-Konfidenzintervall als Streuungsparameter. Es wurden einfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt, zum einen zwischen den beiden Messpunkten der VAS, zum zweiten in den Differenzen des IOF-Qualeffo-41-Fragebogens sowohl in der Einzelfrage Lebensqualität der letzten Zeit (31), in den einzelnen Domänen, als auch im Gesamtscore. Diese Differenzbildung wurde nötig, da zufällig die Kontrollgruppe bei der ersten Befragung ein niedrigeres Schmerzausgangsniveau

auswies als die Schmerztherapiegruppen. Zur Prüfung, zwischen welchen Gruppenpaarungen signifikante Unterschiede vorlagen, wurde jeweils ein Post-hoc-Test in der Scheffe-Prozedur angeschlossen. Für die gerade in der Medizin wichtige Frage der Effizienz einer prinzipiell wirksamen Therapie, in dieser Arbeit der Schmerztherapie, musste die Effektstärke als Mittelwert geteilt durch die gemeinsame Standardabweichung ermittelt werden. Zur Entkräftung einer möglichen Kritik an der Reabilität der Differenzwerte als Grundlage der einfaktoriellen Varianzanalysen wurde eine Kovarianzanalyse angeschlossen. Gruppenvergleiche erfolgten mit Hilfe von ANOVA. Nicht aufgeführte Variablen in der Aufzählung von Korrelationen mit anderen Tests gelten als nicht signifikant. Die statistischen Berechnungen wurden mit Unterstützung eines Statistikers durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Eigener Fragebogen I

117 Patientinnen wurden in diese klinische Studie eingeschlossen. Sie hatten ein Durchschnittsalter von 69,8 Jahren (49 – 85 Jahre). Mit 70,9 Jahren lag das Alter in Gruppe 1 (Ibuprofen) etwas höher als in Gruppe 2 (Tramadol) mit 68,9 und in Gruppe 3 (Kontrolle) mit 69,5 Jahren, statistisch signifikant unterschieden sie sich jedoch nicht voneinander.

Die Schulbildung widerspiegelte die alterstypische Verteilung im ländlichen Lebensraum. Die große Mehrheit, d.h. 94 der Befragten, verfügte über einen Schulabschluss Klasse 8, nur 18 besuchten die Schule bis zum Abschluss der 10. Klasse, zwei absolvierten das Abitur. Eine der Probandinnen besuchte die Schule bis Klasse 7, zwei bis Klasse 6. Zwischen Schulbildung und Schmerzempfindung bzw. Einschätzung der Lebensqualität ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Ein Frakturachweis in der BWS erfolgte bei 40 Patientinnen, d.h. bei 34 %, in der LWS bei 14 Probandinnen, dies sind 12%. Die Verteilung ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Sowohl der Frakturachweis in der Brust- als auch in der

Lendenwirbelsäule stand in keinem Zusammenhang zur mittels VAS ermittelten Schmerzausprägung. Ebenso wenig ergaben sich signifikante Korrelationen zum IOF-Qualeffo-41-Score.

Tabelle 1: Frakturverteilung BWS/LWS in den drei Gruppen

Frakturen	Gesamt	Gruppe1 (Ibuprofen)	Gruppe2 (Tramadol)	Gruppe3 (Kontrolle)
BWS	40/77	13/26	14/25	13/26
LWS	14/103	6/33	3/36	5/34

Die Anzahl der Frakturen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Der Aufstehtest war bei 79 Probanden positiv, d.h. bei 67%, der Tandemtest in 60 Fällen, d.h. 51%. Tabelle 2 zeigt die Gruppenverteilung. In der punktbiserialen Korrelation zwischen dem Aufstehtest einerseits und jeweils den Variablen Schmerzeinschätzung zu Studienbeginn, Schmerzeinschätzung nach sechs Monaten Therapie, Schmerzdifferenz zwischen den beiden Zeitpunkten, dem IOF-Qualeffo-41-Score zu beiden Zeitpunkten und dem Differenzmaß der IOF-Qualeffo-41-Scores ergaben sich folgende signifikante Korrelationen: Korrelation mit Abnahme des Schmerzes nach der Behandlung (VAS Diff): ($r=0,19$, $p<0.05$; $N=117$); zu erstem Messzeitpunkt VAS ($r=-0,26$; $p<0.01$; $N=117$); zu der IOF-Qualeffo-41Score-Differenz ($r=0,17$, $p<0.05$; $N=117$); zum zweiten Messzeitpunkt des IOF-Qualeffo-41-Scores ($r=-0,36$, $p<0.01$, $N=117$) und zum ersten Messzeitpunkt des IOF-Qualeffo-41-Scores ($r=-0,37$; $p<0.01$; $N=117$). Waren die Patienten in ihrer Ausgangssituation muskelkräftiger, hatten sie bereits weniger Schmerz in der Ausgangssituation und eine bessere Schmerzreduktion unter Therapie, eine höhere Lebensqualität zu Untersuchungsbeginn, nach sechs Monaten Therapie aber nicht in deren Differenz. Infolge der Tatsache, dass die Kodierung in dieser Fragestellung 1=positiv bedeutet, müssen Korrelationen anders gepolt, also negativ ausfallen.

Für den Tandemtest ergaben sich in der Korrelation mit den Variablen der VAS bzw. des IOF-Qualeffo-41-Scores folgende signifikante Ergebnisse: zum ersten Messzeitpunkt der VAS ($r=-0,21$; $p<0,05$), zu dem ersten Messzeitpunkt des IOF-Qualeffo-41-Scores ($r=-0,35$; $p<0,01$), zum zweiten Messzeitpunkt des IOF-Qualeffo-

41-Scores ($r=-0,35$; $p<0,01$) sowie zur Differenz der IOF-Qualeffo-41-Score-Werte ($r=0,18$; $p<0,05$). Patienten, die den Tandemtest bestanden, d.h. in der Ausgangssituation über ein besseres körperliches Gleichgewicht verfügten, hatten zu Studienbeginn in der Tendenz eine geringere Schmerzbelastung und eine bessere Lebensqualität sowohl im Ausgangswert, als auch nach Therapie und somit auch in der Differenz beider Werte.

Tabelle 2: Verteilung Aufsteh- und Tandemtest innerhalb der Gruppen

Test	Gesamt	Gruppe1 (Ibuprofen)	Gruppe2 (Tramadol)	Gruppe3 (Kontrolle)
Aufstehetest	79/38	21/18	28/11	30/9
Tandemtest	60/57	15/24	20/19	25/14

Eine Abhängigkeit des körperlichen Gleichgewichts von den beiden eingesetzten Analgetika Ibuprofen und Tramadol, bzw. der Kontrollgruppe unter alleiniger Osteoporosetherapie mittels Alendronat, Calcium und Vitamin D3 konnte nicht nachgewiesen werden.

Für alle Probandinnen erfolgte die Verordnung von Osteoporosesport als Rehabilitationssport. Insgesamt 110 Patientinnen nahmen über den gesamten Untersuchungszeitraum daran teil (94%), 7(6%) brachen kurzfristig ab. Gründe für den Abbruch waren in vier Fällen die fahrtechnische Nichterreichbarkeit, in zwei Fällen die fehlende Gruppentauglichkeit und einmal persönliche Gründe (schwere Erkrankung mit Pflegebedürftigkeit in der Familie).

Sechs Monate nach Therapiebeginn verteilte sich das Ergebnis innerhalb der Gruppen folgendermaßen: Gruppe 1 37/2; Gruppe 2 36/3, Gruppe 3 37/2. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Teilnahme am Osteoporosesport zwischen den Gruppen.

Die Praxisbesuche, gestaffelt nach Häufigkeit und Gruppenspezifität sind in nachfolgender Tabelle 3 dargestellt. Hier ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Gruppen nachweisen.

Tabelle 3: Praxisbesuche pro Jahr innerhalb der Gruppen

Praxisbesuche/ Jahr	Gesamt	Gruppe 1 (Ibuprofen)	Gruppe 2 (Tramadol)	Gruppe 3 (Kontrolle)
1-6	21	5	6	10
7-12	71	26	21	24
>12	25	8	12	5

Gangunsicherheiten gaben 54% (63) aller Studienteilnehmer an, in Gruppe 1 15% (absolut 18) Gruppe 2 21% (24) und Gruppe 3 18% (21). Signifikante Korrelationen zwischen der Gangunsicherheit und den Ergebnissen aus VAS und IOF-Qualeffo-41-Score ergaben sich zur Ausgangsmessung in der VAS ($r=0,30$; $p<0,01$; $N=117$), zu VAS 2 ($r=0,21$; $p<0,01$), zu der ersten Messung der Lebensqualität mittels IOF-Qualeffo-41-Score ($r=0,23$; $p<0,01$; $N=117$) und zum IOF-41(2)-Wert ($r=0,23$; $p<0,01$), d.h. je größer die Gangunsicherheit, desto höher war die Schmerzintensität sowohl zu Studienbeginn, als auch nach sechsmonatiger Therapie und umso niedriger die Lebensqualität zu beiden Messzeitpunkten.

Operationen mit besonderer Relevanz für die Entstehung/Verschlechterung einer Osteoporose wurden im Gesamtpatientengut zu 50% bejaht und zu 50% verneint. Die Auflistung der einzelnen Operationen im Verhältnis zu den Gruppen ist aus Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4.: Operationen mit Relevanz zur Osteoporose innerhalb der Gruppen

Operationen	Gesamt	Gruppe 1 (Ibuprofen)	Gruppe 2 (Tramadol)	Gruppe 3 (Kontrolle)
Gesamt	59	19	21	19
Hysterektomie	15	4	5	6
Ovarektomie	3	1	0	2
Magenresektion/ Darm-OP	3	2	1	0
Osteotomien (nach Frakturen)	1	1	0	0
Andere	41	13	15	13
Keine	54	16	18	20

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Raucherjahre als zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung der Osteoporose wurden generell ermittelt und nach dem Zeitintervall in $>/< 10$ Jahre eingeteilt.

Statistisch sinnvolle Korrelationen sind bei der zu asymmetrisch verteilten Randverteilung der Rauchervariable nicht zu ermitteln.

Tabelle 5: Raucherjahre in ihrer Gruppenverteilung

Raucherjahre	Gesamt	Gruppe 1 (Ibuprofen)	Gruppe 2 (Tramadol)	Gruppe 3 (Kontrolle)
≥ 10 Jahre	14	5	5	4
< 10 Jahre	1	0	1	0
Nichtraucher	102	34	33	35

Zeiten der Mangelernährung gaben 33% (39) aller Patientinnen an, 11% in Gruppe 1(13), 14% in Gruppe 2(16) und 8% in Gruppe 3(10). Signifikante Korrelationen zeigten sich zum Ausgangswert des Lebensqualitätsscores ($r=0,27$; $p<0.01$; $N=117$),

zum IOF-41(2)-Wert ($r=0,21; p<0.05$) und zur Schmerzdifferenz VAS-Diff ($r= -0,23; p<0.01$). Patientinnen, in deren Leben es Zeiten der Mangelernährung gegeben hatte, erlebten ihre Lebensqualität sowohl zu Studienbeginn als auch sechs Monate später signifikant schlechter als Studienteilnehmerinnen ohne diese Erfahrung. Ebenso empfanden sie weniger die Schmerzreduktion, unabhängig von der Art der Schmerztherapie.

Die nahe Assoziation von Arthrose und Osteoporose beziehungsweise Schmerzauslösung führte zur gesonderten Auswertung im Rahmen der ermittelten Begleiterkrankungen.

Insgesamt 76% (89) aller Patienten mit primärer Osteoporose litten an einer Osteoarthrose, in Gruppe 1 69% (27), Gruppe 2 92% (36) und Gruppe 3 (26) 67%. Ohne Berücksichtigung der Gruppen fand sich im Gesamtpatientengut eine signifikante Korrelation zwischen der Arthrosebelastung und der Schmerzabnahme zwischen den beiden Messzeitpunkten in der VAS ($r=-0,18; p<0,05$), d.h. je höher die Arthrosebelastung, desto deutlicher war die Schmerzreduktion nach Behandlung. Es war jedoch kein Zusammenhang zwischen subjektiver Schmerzempfindung vor und nach Schmerz- bzw. ohne Schmerztherapie in VAS 1 oder VAS 2 in den einzelnen Gruppen zu finden, bzw. zu der gemessenen Lebensqualität im IOF-Qualeffo-41-Score oder dessen Domänen.

3.2 Osteoporose-Risiko-Fragebogen

In Auswertung dieses Fragebogens wurden alle 117 Studienteilnehmerinnen berücksichtigt, ohne vergleichend zwischen den drei Gruppen auszuwerten.

Auf die Frage nach Verlust der Körpergröße von mehr als 4 cm antworteten 46 Patientinnen (=39%) bejahend, 71 (=61%) verneinend. Ein Verlust der Körpergröße korreliert mit den Variablen VAS bzw. IOF-Qualeffo-41-Score wie folgt: zum ersten Messzeitpunkt von VAS ($r=0,20; p<0.05$), zum zweiten Messzeitpunkt von VAS ($r=0,23; p<0.01$), sowie zum ersten IOF-41-Messzeitpunkt ($r=0,18; p>0.05$) und zum zweiten IOF-41-Messzeitpunkt ($r=0,19; p<0.05$). Ein Körpergrößenverlust von mehr als 4 cm ging mit einer insgesamt höheren Schmerzempfindung und einer schlechteren Lebensqualität, jeweils zu beiden Messzeitpunkten, einher.

An akut aufgetretenen anhaltend starken Rückenschmerzen litten 74 der Befragten (=63%), 43 (=37%) gaben dies nicht an. Dieses Ergebnis korreliert zu VAS 1 ($r=0,20$; $p<0.05$), zur Differenz aus VAS 2 zu VAS 1 ($r=-0,18$; $p<0.05$), zu IOF-41(1) ($r=0,37$; $p<0.01$), IOF-41(2) ($r=0,34$; $p<0.01$) und zur Differenz der IOF-41-Erhebungen ($r=-,21$; $p<0.05$). Patientinnen mit anhaltend starken Rückenschmerzen hatten größere Schmerzen in der Ausgangssituation, eine bessere Schmerzreduktion, einen schlechteren IOF-Qualeffo-41-Scorewert zu beiden Messzeitpunkten, aber einen Gewinn an Lebensqualität unter Therapie.

Eine Fall- oder Sturzneigung (zwei- oder mehrmals innerhalb von 6 Monaten) beobachteten 24 der Probandinnen an sich selbst (21%), 93(79%) negierten dies. Das Ergebnis korreliert nur mit dem IOF-Qualeffo-41-Score zum ersten ($r=0,16$; $p<0.05$) und zum zweiten Messpunkt ($r=0,17$; $p<0.05$). Eine Fall- und Sturzneigung geht mit einer schlechteren Lebensqualität einher, sowohl zu Untersuchungsbeginn, als auch nach der leitliniengerechten Osteoporosetherapie, teilweise ergänzt durch medikamentöse Schmerztherapie.

Einen oder mehrere Knochenbrüche aus geringfügigem Anlass schilderten 35 Patientinnen (30%). Hier ergaben sich Korrelationen zu VAS 2 ($r=0,18$; $p<0.05$), zu IOF-41(1) ($r=0,25$; $p<0.01$) und zu IOF-41(2) ($r=0,24$; $p<0.01$), d.h. Probandinnen mit stattgehabten osteoporotischen Frakturen hatten auch nach adäquater Therapie ein höheres Schmerzempfinden und eine schlechtere Lebensqualität sowohl zu Studienbeginn als auch unter Therapie innerhalb der ersten sechs Monate.

Eine positive Familienanamnese lag bei 39 der Befragten (=33%) vor.

Eine starke Minderung der körperlichen Aktivität, zum Beispiel wegen Bettlägerigkeit oder körperlicher Behinderung lag bei 30 Probandinnen (=26%) vor. Die Immobilität korrelierte mit den VAS- bzw. den IOF-Qualeffo-41-Variablen wie folgt: zu VAS 1 ($r=0,27$; $p<0.01$), zu VAS 2 ($r=0,17$; $p<0.05$), zum ersten Messzeitpunkt des IOF-Qualeffo-41-Scores ($r=0,38$; $p<0.01$), zum zweiten Messzeitpunkt des IOF-Qualeffo-41-Scores ($r=0,32$; $p<0.01$) und zur Differenz der IOF-Qualeffo-41-Scores ($r=-0,32$; $p<0.01$). Eine starke Minderung der körperlichen Aktivität ließ die Patientinnen bereits in der Ausgangssituation Schmerzen heftiger empfinden. Auch nach

sechsmonatiger Therapie waren die Schmerzen immobiler Patientinnen im Durchschnitt höher als bei mobilen Studienteilnehmerinnen. Obwohl auch die gefühlte Lebensqualität zu Studienbeginn und in der 6-Monats-Kontrolle bei den Patientinnen mit stark verminderter körperlicher Aktivität signifikant niedriger lag, zeigte die negative Korrelation in der Differenz der Messungen der Lebensqualität einen signifikanten Gewinn an Lebensqualität unter adäquater Therapie der Osteoporose.

12 (10%) der Befragten hatten zu Beginn der Erhebung Untergewicht (Bodymaßindex [BMI] kleiner 20) und/ oder eine ungewollte Gewichtsabnahme von mehr als 10%. Es korrelierte das Untergewicht mit VAS 1 ($r=0,16$; $p<0.05$), mit VAS 2 ($r=0,36$; $p<0.01$), mit IOF-41(1) ($r=0,20$; $p<0.05$) und mit IOF-41(2) ($r=0,25$; $p<0.05$). Probandinnen mit Untergewicht hatten zu beiden Messzeitpunkten sowohl ein höheres Schmerzempfinden als auch eine schlechtere Lebensqualität.

46 (39%) Patientinnen nahmen weniger als 1000mg Kalzium/ Tag zu sich.

55 (47%) Probandinnen aßen weniger als zweimal pro Woche Seefisch oder hielten sich weniger als zweimal pro Woche im Freien auf.

Mindestens 30 Jahre lang regelmäßig ihre Periode hatten 85 Frauen (=73%), 32 (27%) gaben hier Unregelmäßigkeiten an.

Drei der Fragen galten als Ausschlusskriterium (Kortisoneinnahme, chronisch-entzündliche Erkrankung und Testosteronmangel bei Männern) und wurden folgerichtig in keinem Fall positiv beantwortet.

Die Verteilung der Ergebnisse innerhalb der Gruppen war, wie aus nachfolgender Tabelle 6 ersichtlich, nahezu identisch.

Tabelle 6: Osteoporoserisiko Gesamt und Gruppenverteilung

Frage	Gesamt	Gruppe 1 (Ibuprofen)	Gruppe 2 (Tramadol)	Gruppe 3 (Kontrolle)
1	46/71	16/23	13/26	17/22
2	74/43	28/11	29/10	17/22
3	24/93	5/34	11/28	8/31
4	35/82	11/28	12/27	12/27
5	39/78	12/27	16/23	11/28
6	0/117	0/39	0/39	0/39
7	0/117	0/39	0/39	0/39
8	30/87	9/30	14/25	7/32
9	12/105	1/38	3/36	8/31
10	46/71	16/23	14/25	16/23
11	55/62	18/21	21/18	16/23
12	32/85	10/29	15/24	7/32
13	0/117	0/39	0/39	0/39

3.3 Eigener Fragebogen II

Ein Therapieabbruch musste weder in der Basis- noch in der Schmerztherapie erfolgen.

Drei von 117 Patienten, d.h. drei Prozent aller Probanden, gaben zeitweise Magenbeschwerden, Magendruck und Völlegefühl bei der wöchentlichen Einnahme des Bisphosphonates an, welche allein durch bessere Realisierung der Einnahmевorschriften: ausreichendes Trinken von Leitungswasser vor Einnahme sowie anschließend Bewegung verschwanden. Zwei der Patientinnen waren der mit Ibuprofen therapierten und eine Patientin der Kontrollgruppe zugeordnet.

Die Probleme wie Magendruck und Völlegefühl waren eindeutig an das Bisphosphonat und dessen Einwocheneinnahmerhythmus gekoppelt.

Über Nebenwirkungen unter Ibuprofeneinnahme wurde nicht berichtet.

Vier von 39 Patienten, d.h. zehn Prozent der Probanden aus der Tramadol-Gruppe, klagten in den ersten 7-21 Tagen nach Einnahme des Opioids über vermehrten Schwindel am Morgen, der ohne Zusatztherapie in der oben genannten Zeitspanne verschwand. Dies führte zu einer nochmaligen Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen, jedoch nicht zum Therapieabbruch.

Eine Änderung in der medikamentösen Therapie der Begleiterkrankungen erfolgte im 6-Monats-Beobachtungszeitraum bei keiner der an der Studie teilnehmenden Patientinnen. Über neu hinzugetretene Erkrankungen wurde ebenso nicht berichtet.

3.4 Visuelle Analogskala (VAS): die Wirksamkeit der unterschiedlichen Schmerztherapien auf die Schmerzempfindung

Aus der einfaktoriellen Varianzanalyse zur Frage der Reduktion des Schmerzempfindens unter Analgetikagabe und/ oder nur Basistherapie hatte die Ibuprofengruppe mit $-3,23$ den deutlichsten Abnahmebetrag vor Tramadol mit $-2,41$ und der Kontrollgruppe mit $-0,23$ (Tab.7), d.h. Ibuprofen reduzierte den Schmerz bei Osteoporosepatienten nach sechsmonatiger Therapie besser als Tramadol oder die alleinige Basistherapie der Grunderkrankung.

Tabelle 7: Schmerzreduktion nach Therapie

ONEWAY deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Min	Max
				Untergrenze	Obergrenze		
Ibuprofen	39	-3,23	1,42	-3,69	-2,77	-6,00	0,00
Tramadol	39	-2,41	1,35	-2,85	-1,97	-6,00	0,00
Kontroll- Gruppe	39	-0,23	1,59	-0,75	-0,29	-5,00	7,00
Gesamt	117	-1,96	1,92	-2,31	-1,60	-6,00	7,00

Der rein deskriptive Mittelwertsunterschied zwischen den Gruppen lag auf dem 0,01 Signifikanzniveau.

Im anschließenden Post-Hoc –Test fiel der Unterschied zwischen der Ibuprofen-Gruppe und der Kontrollgruppe sowie zwischen der Tramadol– und der Kontrollgruppe signifikant auf dem Fehlerniveau von $p < 0.01$ aus. Es konnte somit statistisch gesichert werden, dass sowohl unter Einsatz von Ibuprofen als auch unter Tramadol eine bessere Schmerzreduktion erzielt wird als unter ausschließlicher Basistherapie der Osteoporose.

Der Unterschied zwischen den beiden Experimentalgruppen Ibuprofen und Tramadol erreicht das $p=0,05$ -Signifikanzniveau. Rein deskriptiv zeigt die Ibuprofengruppe aber die besten Ergebnisse. (Tab.8)

Tabelle 8: Mehrfachvergleiche: Abhängige Variable: Abnahme des Schmerzes nach Therapie

Scheffé-Prozedur

(I) Gruppe (J)Gruppe	Mittlere Differenz	Signifikanz
Ibuprofen: Tramadol Kontrollgruppe	-0,8* -3,0*	0,05 <0,01
Tramadol: Ibuprofen Kontrollgruppe	-0,8* -2,2*	0,05 <0,01
Kontrollgruppe: Ibuprofen Tramadol	3,0* 2,2*	<0,01 <0,01

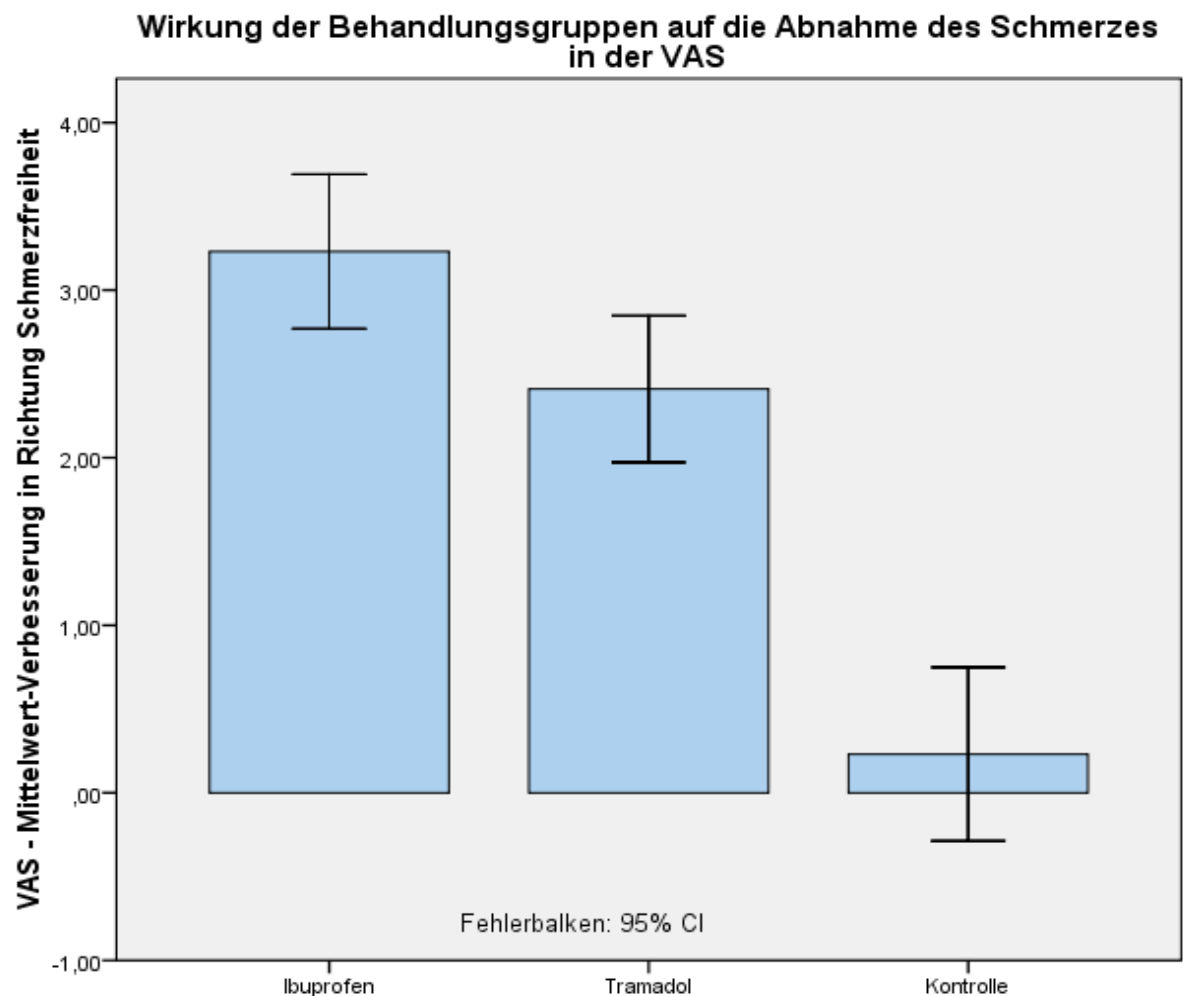
*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau $p<0.05$ signifikant.

Die Effektstärke für Ibuprofen vs. Kontrollgruppe beträgt $d=1,88$ und für Tramadol vs. Kontrollgruppe $d=1,37$.

In der Kovarianzanalyse erzielt der Gruppenfaktor ebenso wie die Kovariante „VAS-E“ eine Signifikanz von $p<0.01$.

Im t-Test für abhängige Stichproben zum Schmerzabnahmebetrag VAS 2/1 ergab sich der deutlichste Wert innerhalb der Ibuprofengruppe mit $N=39$, $t=14,18$ ($df=38$; $p<0.01$), gefolgt von der Tramadolgruppe mit $N=39$, $t=11,13$ ($df=38$; $p<0.01$) und dem nicht mehr signifikanten Unterschied in der Kontrollgruppe bei $N=39$, $t=9,90$ ($df=38$; $p<0.37$).

Abbildung 1: Einfluss der Behandlungsgruppen auf die Abnahme des Schmerzes in der VAS (absolute Werte)



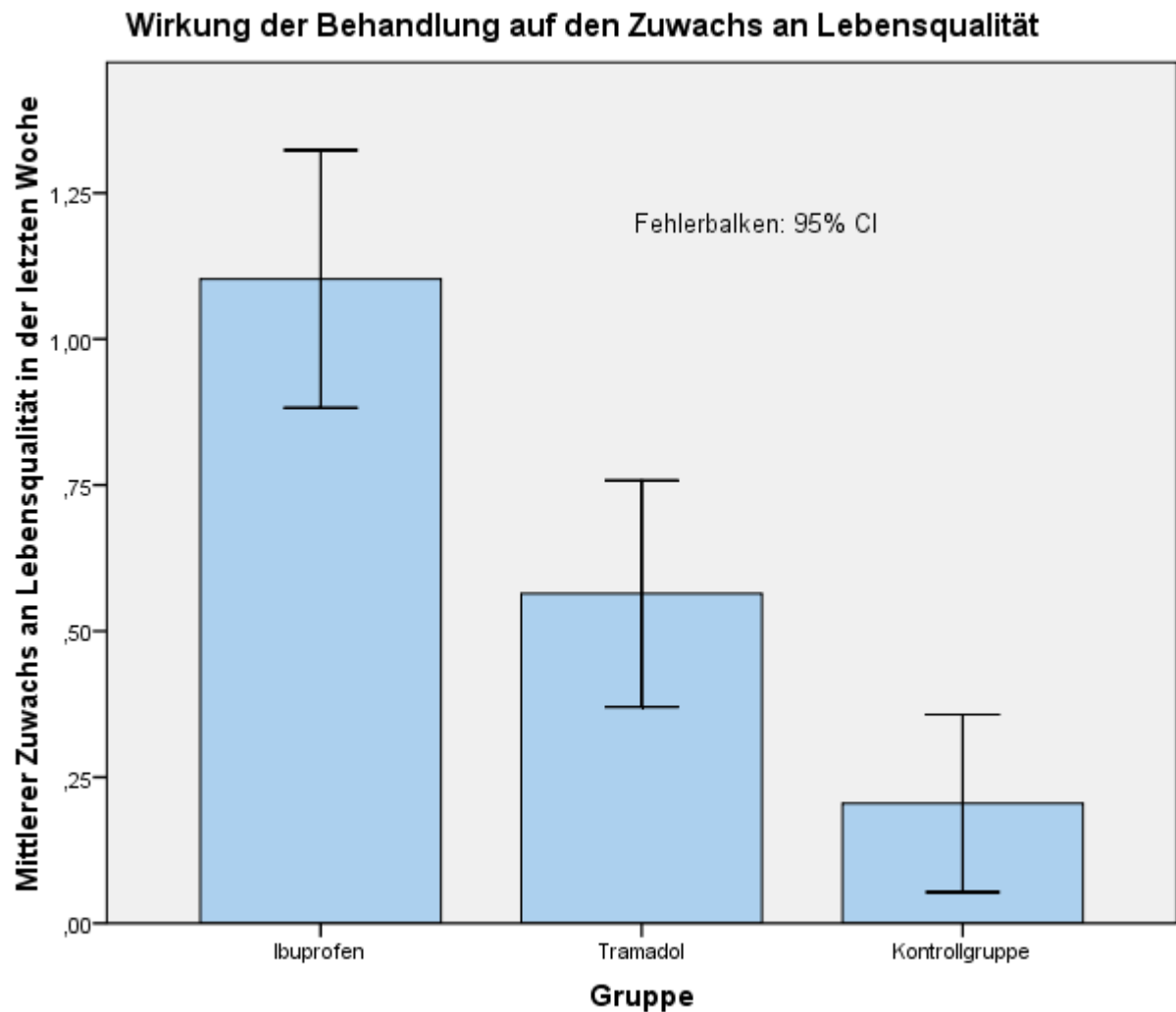
3.5 Die Wirksamkeit von Basis- und Schmerztherapie auf die Empfindung der aktuellen allgemeinen Lebensqualität (IOF-Qualeffo-41-Score, Frage 31)

Zur abhängigen Variable wurde der Differenzwert aus den beiden Einschätzungen der Lebensqualität der letzten Woche als Frage 31 aus dem IOF-Qualeffo-41-Fragebogen gewählt. Die gesonderte Betrachtung dieser Frage diente der Bewertung der Wirksamkeit der jeweiligen Therapie in allen drei Gruppen in einem auch für ältere Menschen sehr überschaubaren Zeitraum.

Dargestellt in Abbildung 2 wird deutlich, dass die Einbuße an Lebensqualität – auf der Skala ist 4 der negativste und 0 der positivste Wert der Einzelfragebögen – in der Ibuprofengruppe zum zweiten Messzeitpunkt um einen vollen Punkt, also 1,1,

zurückgegangen ist, d.h. die Schmerztherapie mittels Ibuprofen hatte den deutlichsten Effekt auf die Verbesserung der aktuellen Lebensqualität.

Abb 2: Einfluss der Behandlungsgruppen auf die Einbuße an Lebensqualität in der letzten Woche (IOF-Qualeffo-41-Score, Frage 31)



Dieser zunächst nur deskriptive Unterschied, bei Tramadol sind mit 0,6 und in der Kontrollgruppe mit 0,2 weniger starke Abnahmen an Einbuße von Lebensqualität zu verzeichnen, wird statistisch gesichert zwischen den Gruppen auf dem $p < 0,01$ -Niveau bewiesen, mit einem $F=22,9$ ($df=2/114$). Tramadol wirkt ebenso signifikant besser als die alleinige Basistherapie auf die Erhöhung der aktuellen Lebensqualität.

Tabelle 9 zeigt deutlich, dass alle paarweisen Vergleiche der drei Behandlungsgruppen voneinander signifikant auf dem 5%- Fehlniveau unterschieden sind. Es bessert sich also nicht nur die aktuell gefühlte Lebensqualität durch Schmerztherapie generell im Vergleich zur Basistherapie allein, sondern es finden sich auch Lebensqualitätsunterschiede zwischen den einzelnen Analgetika Ibuprofen und Tramadol zugunsten des Ibuprofen.

Tabelle 9: Mehrfachvergleiche – Abhängige Variable: Einbuße an Lebensqualität in der letzten Woche D

Scheffé-Prozedur

(I) Gruppe	(J)Gruppe	Mittlere Differenz	Signifikanz
Ibuprofen:	Tramadol	-0,5*	<0,01
	Kontrollgruppe	-0,9*	<0,01
Tramadol:	Ibuprofen	-0,5*	<0,01
	Kontrollgruppe	-0,4*	0,03
Kontrollgruppe:	Ibuprofen	0,9*	<0,01
	Tramadol	0,4*	0,03

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

3.6 IOF-Qualeffo-41-Fragebogen

In den bisherigen Analysen wurde nur die Schmerzintensität, gemessen mit der Visuellen Analogskala im Vergleich der drei Experimentalgruppen Schmerztherapie mittels Ibuprofen, Tramadol oder Kontrollgruppe untereinander bewertet. Somit war die abhängige Variable eher eine introspektive Befindensvariable.

Auch die Frage der Lebensqualität als zentrale Aussage des IOF-Qualeffo-41-Score enthält subjektive, introspektive Aspekte wie die Frage nach der Schmerzintensität, wird jedoch in diesem Fragebogen um verhaltensbezogene Fragen nach der Mobilität in vielen Lebensbereichen erweitert.

In den folgenden Analysen wird die Art der Schmerztherapie auf den Score des IOF-Qualeffo-41 als Ganzen bezogen, bzw. dessen Differenzwerte zwischen beiden Messzeitpunkten. In diese 41 Fragen ist auch die aktuelle Lebensqualität inkludiert,

welche wegen ihres sehr hohen Allgemeinniveaus weiter oben schon ausgekoppelt analysiert wurde.

Tabelle 10: Abhängige Variable: Standardisierter IOF-Qualeffo-41-Score nach Behandlung (2. Messung)

Deskriptive Statistiken

Gruppe	N	Mittelwert in %	Standardabweichung in %
Ibuprofen	39	41,59	12,14
Tramadol	39	38,06	12,96
Kontrollgruppe	39	35,24	15,24
Gesamt	117	38,30	13,64

Obwohl in Tabelle 10 der IOF-Qualeffo-41-Gesamtscore in der Ibuprofengruppe mit 42% am höchsten ausfiel, gegen 38% in der Tramadol- und 35% in der Kontrollgruppe, nivelliert sich diese Aussage durch Tabelle 11, da auch der Ausgangswert für die Ibuprofen-Gruppe im IOF-Qualeffo-41-Score am höchsten war. Hierin erkennt man, dass sich das absolute Niveau der Problembelastung in der Ibuprofengruppe vor der Behandlung mit 49% deutlich höher darstellte als in den anderen Gruppen. Aus diesem Grund wurde die Bildung von Differenzwerten auch hier wieder sinnvoll.

Tabelle 11: Der IOF-Qualeffo-41-Score vor Behandlung

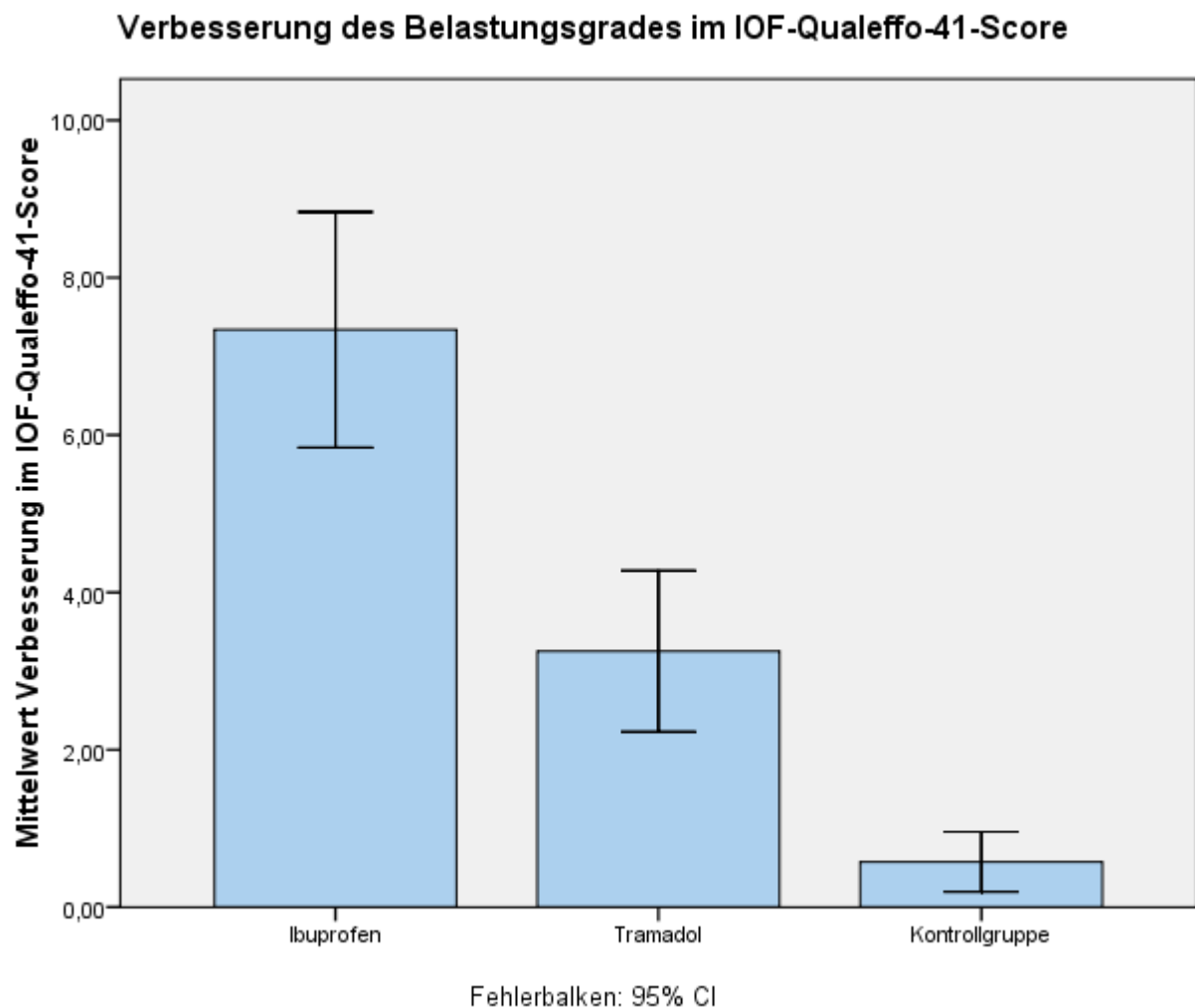
ONEWAY deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
				Unter-	Obergrenze		
Ibuprofen	39	48,92	13,15	44,66	53,19	22,13	72,32
Tramadol	39	41,31	13,99	36,78	45,85	18,29	70,06
Kontrollgruppe	39	35,81	15,40	30,82	40,80	5,49	79,27
Gesamt	117	42,02	15,09	39,25	44,78	5,49	79,27

In der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigte sich eine deutliche Signifikanz beim Test der Wirkung der Gruppenvariable auf die Differenzvariable bei den Prozentsätzen im IOF-Qualeffo-41-Fragebogen.

Aus Abbildung 3 ist zu ersehen, dass auch zwischen den Therapiegruppen ein signifikanter Unterschied bestand und dieser im IOF-Qualeffo-41-Score gemessenen Belastungsgrad nach sechsmonatiger Therapie in der Schmerztherapiegruppe mittels Ibuprofen deskriptiv am höchsten ausfiel. Die Belastung in dieser Gruppe war also um 7% zurückgegangen, d.h. die Schmerztherapie mittels Ibuprofen erbrachte den größten Zuwachs an Lebensqualität bei Patientinnen mit Osteoporose. Die Effektstärke d als Maß für die praktische Signifikanz zwischen der Ibuprofen-Gruppe und der Kontrollgruppe liegt erneut über $d=1$. In der Tramadolgruppe lag der Rückgang der Belastung bei 3%, in der Kontrollgruppe bei 0,6%.

Abbildung 3: Verbesserung der Lebensqualität unter Therapie anhand der IOF-Qualeffo-41-Score-Differenz



In Tabelle 12 wird deutlich, dass sich alle Gruppen, die Ibuprofen-, Tramadol- und Kontrollgruppe voneinander in der Differenz der IOF-Qualeffo-41-Score-Prozentsätze sogar auf dem 1%-Fehlerniveau unterscheiden, weil die erzielten Signifikanzwerte weit unter diesem Niveau liegen. Somit ist auch die Tramadolgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich im Belastungsgrad tiefer gesunken, d.h., die Lebensqualität der mit Tramadol therapierten Probanden gestiegen. Wiederum besteht zwischen den beiden Experimentalgruppen ein signifikanter Unterschied im Sinne eines höheren Lebensqualitätsgewinns zugunsten der Ibuprofengruppe.

Der t-Test für abhängige Stichproben erbrachte für die Differenzbeträge aus dem IOF-Qualeffo-41-Score 2/1 in der Ibuprofengruppe bei Mittelwerten von 48,9 gegenüber 41,6 mit $N=39$, $t=9,92$ ($df=38$; $p<0.01$) wieder den höchsten Betrag, aber

mit Mittelwerten von 41,31 gegenüber 38,06 in der Tramadolgruppe mit N=39, $t=6,43$ ($df=38$; $p<0.01$) und in der Kontrollgruppe Mittelwerten von 35,81 gegenüber 35,24 ($df=38$; $p<0,05$) in allen drei Gruppen noch einen signifikanten Problemabnahmebetrag und somit eine Erhöhung der Lebensqualität aller therapierten Osteoporosepatienten in unterschiedlicher Ausprägung.

Obwohl die Basistherapie allein nicht ausreicht, das Schmerzempfinden, gemessen in der Visuellen Analogskala, signifikant zu senken, verbessert sich jedoch auch unter Basistherapie allein noch signifikant die Lebensqualität.

Tabelle 12: Abhängige Variable: Standardisierte IOF-Qualeffo-41-Score-Differenz
Scheffé-Prozedur/ Mehrfachvergleiche

(I) Gruppe (J) Gruppe	Mittlere Differenz	Standard - fehler	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall Unter/Obergrenze	
Ibuprofen Tramadol	-4,08*	0,75	<0,01	-5,94	-2,23
Kontrollgruppe	-6,76*	0,75	<0,01	-8,6	-4,91
Tramadol Ibuprofen	4,08*	0,75	<0,01	2,23	5,94
Kontrollgruppe	-2,68*	0,75	<0,01	-4,53	-0,82
Kontroll- Ibuprofen	6,76*	0,75	<0,01	4,91	8,62
Tramadolgruppe	2,68*	0,75	<0,01	0,82	4,53

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau .05 signifikant.

Um dem oben schon referierten Argument gegen eine mögliche Fragwürdigkeit des Rechnens mit Differenzwerten wirksam entgegen zu treten, wurde erneut auch zu diesem Sachverhalt eine Kovarianzanalyse durchgeführt. Die abhängige Variable war der Prozentsatz des IOF-Qualeffo-41-Scores zum zweiten Messzeitpunkt, die Kovariante der Prozentsatz des IOF-Qualeffo-41-Scores zum ersten Messzeitpunkt (zur Korrektur des Ausgangsniveaus) und die unabhängige Variable bestand wie bisher in der Gruppenvariablen oder der Behandlungsvariablen in drei Stufen (Ibuprofen, Tramadol, Kontrolle).

Tabelle 13 dokumentiert, dass auch die Kovarianzanalyse hoch signifikant auf dem 1%-Fehlerniveau ausfiel. Dies galt sowohl für den Prozentsatz des IOF-Qualeffo-41-

Scores zum zweiten Messzeitpunkt, als auch für die Kovariante Prozentsatz des IOF-Qualeffo-41-Scores zum ersten Messzeitpunkt. Somit war das Ergebnis der einfachen Varianzanalyse mit der abhängigen Variable „Standardisierte IOF-Qualeffo-41-Score-Differenz“ bestätigt: Osteoporosepatienten, welche schmerztherapeutisch mit Ibuprofen behandelt werden, erreichen den höchsten Zugewinn an Lebensqualität vor Tramadol und vor der alleinigen Basistherapie.

Tabelle 13: Abhängige Variable: Standardisierter IOF-Qualeffo-41-Score (2. Messung) Tests der Zwischensubjekteffekte

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	20481,40*	3	6827,13	693,71	<0,01
Konstanter Term	3,71	1	3,71	0,38	0,541
IOF-41(1)HUN	19692,22	1	19692,22	2000,95	<0,01
Gruppe	577,48	2	288,74	29,34	<0,01
Fehler	1112,08	113	9,84		
Gesamt	193211,95	117			
Korrigierte Gesamtvariation	21593,48	116			

*. R-Quadrat= ,948 (korrigiertes R-Quadrat = 0,947)

3.7 Domänen des IOF-Qualeffo-41-Fragebogens

Die Auflistung der Ergebnisse in den einzelnen Domänen des IOF-Qualeffo-41-Scores in Bezug auf die jeweiligen Therapiegruppen folgt in den Tabellen 14-16.

Zeigte schon die Differenzwert-Analyse des IOF-Qualeffo-41-Gesamtscores eine deutliche Überlegenheit der Ibuprofengruppe gegenüber der Tramadol- und der Kontrollgruppe, so kann dieses Ergebnis durch die Auswertung der sieben

einfaktoriellen Varianzanalysen zu den einzelnen Unterbereichen des IOF-Qualeffo-41-Scores noch untermauert werden. Der numerisch negativste Mittelwert, d.h. den deutlichsten Problemabnahmebetrag oder auch die deutlichste Verbesserung der Lebensqualität findet sich jeweils in der Ibuprofengruppe zum zweiten Messzeitpunkt ein halbes Jahr nach Beginn der medikamentösen Schmerztherapie.

Tabelle 14: IOF-Qualeffo-41-Score-Differenzbereich der Domänen zu den Therapiegruppen

IOF-Qualeffo-41-Diff.bereich [IOF-41(2)-IOF-41(1)]	Gruppe	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler
Schmerzen	Ibuprofen	39	-17,4	11,17	1,79
	Tramadol	39	-9,9	8,31	1,33
	Kontrolle	39	-0,3	2,80	0,45
	Gesamt	117	-9,2	10,77	0,99
Alltags-Aktivitäten	Ibuprofen	39	-8,6	9,25	1,48
	Tramadol	39	-2,7	5,70	0,91
	Kontrolle	39	-0,5	2,21	0,35
	Gesamt	117	-3,9	7,23	0,67
Haushalts-tätigkeiten	Ibuprofen	39	-7,0	6,85	1,10
	Tramadol	39	-2,2	4,41	0,71
	Kontrolle	39	-0,5	2,51	0,40
	Gesamt	117	-3,2	5,62	0,52
Bewegung	Ibuprofen	39	-4,7	5,36	0,86
	Tramadol	39	-1,2	2,74	,439
	Kontrolle	39	0,2	1,59	0,25
	Gesamt	117	-1,9	4,12	0,38
Freizeit, Soziale Aktivitäten	Ibuprofen	39	-8,3	9,65	1,54
	Tramadol	39	-3,3	7,37	1,18
	Kontrolle	39	-1,6	4,21	0,67
	Gesamt	117	-4,4	7,89	0,73
Gefühle allgemeine Gesundheit	Ibuprofen	39	-10,5	26,40	4,23
	Tramadol	39	-7,7	7,25	1,16
	Kontrolle	39	-2,3	6,33	1,02
	Gesamt	117	-6,8	16,44	1,52
Stimmung	Ibuprofen	39	-1,6	3,75	0,60
	Tramadol	39	-0,7	3,10	0,50
	Kontrolle	39	0,0	0,00	0,00
	Gesamt	117	-0,8	2,87	0,26

Tabelle 15: IOF-Qualeffo-41-Score-Differenzen zwischen und innerhalb der Gruppen
ONEWAY ANOVA

ONEWAY ANOVA

		Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signi- fikanz
IOF-Differenz-Bereich: Schmerzen	Zwischen den Gruppen	5782,48	2	2891,24	43	<0,001
	Innerhalb der Gruppen	7665,38	114	67,24		
	Gesamt	13447,86	116			
IOF-Differenz-Bereich: Alltagsaktivitäten	Zwischen den Gruppen	1390,89	2	695,45	16,97	<0,001
	Innerhalb der Gruppen	4671,47	114	40,98		
	Gesamt	6062,37	116			
IOF-Differenz-Bereich: Haushaltstätigkeiten	Zwischen den Gruppen	900,43	2	450,21	18,56	<0,001
	Innerhalb der Gruppen	2765,38	114	24,26		
	Gesamt	3665,81	116			
IOF-Differenz-Bereich: Bewegung	Zwischen den Gruppen	496,29	2	248,15	19,2	<0,001
	Innerhalb der Gruppen	1473,36	114	12,92		
	Gesamt	1969,65	116			
IOF-Differenz-Bereich: Freizeit, soz. Aktivitäten	Zwischen den Gruppen	953,64	2	476,82	8,66	<0,001
	Innerhalb der Gruppen	6274,18	114	55,04		
	Gesamt	7227,82	116			
IOF-Differenz-Bereich: Gefühle allg. Gesundheit	Zwischen den Gruppen	1328,35	2	664,17	2,52	<0,1
	Innerhalb der Gruppen	30007,12	114	263,22		
	Gesamt	31335,47	116			
IOF-Differenz-Bereich: Stimmung	Zwischen den Gruppen	52,63	2	26,31	3,33	<0,05
	Innerhalb der Gruppen	901,79	114	7,91		
	Gesamt	954,42	116			

Aus Tabelle 15 wird ersichtlich, dass mit Ausnahme des Bereiches „Gefühle allgemeine Gesundheit“ alle Unterbereiche des IOF-Qualeffo-41-Scores allgemeine F-Werte aufweisen, die für eine signifikante Wirkung der Schmerztherapie auf dem 5%-Niveau sprechen. Für die ersten fünf Domänen wird sogar ein Fehlerniveau von 1% erreicht bzw. unterschritten.

Tabelle 16 weist nun im Detail aus, welche Gruppe sich von wem signifikant unterscheidet.

Tabelle 16: Mehrfachvergleiche IOF-Qualeffo-41-Domänen/ Therapiegruppen

Scheffé-Prozedur

Mehrfachvergleiche**Scheffé-Prozedur**

Abhängige Variable	(I) Gruppe	(J) Gruppe	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
IOF-Differenz-Bereich: Schmerzen	Ibuprofen	Tramadol	-7,56	1,86	<0,001	-12,17	-2,96
		Kontrollgruppe	-17,18	1,86	<0,001	-21,79	-12,57
	Tramadol	Ibuprofen	7,56	1,86	<0,001	2,96	12,17
		Kontrollgruppe	-9,62	1,86	<0,001	-14,22	-5,01
	Kontrollgruppe	Ibuprofen	17,18	1,86	<0,001	12,57	21,79
		Tramadol	9,62	1,86	<0,001	5,01	14,22
IOF-Differenz-Bereich: Alltagsaktivitäten	Ibuprofen	Tramadol	-5,93	1,45	<0,001	-9,52	-2,33
		Kontrollgruppe	-8,17	1,45	<0,001	-11,77	-4,58
	Tramadol	Ibuprofen	5,93	1,45	<0,001	2,33	9,52
		Kontrollgruppe	-2,24	1,45	0,31	-5,84	1,35
	Kontrollgruppe	Ibuprofen	8,17	1,45	<0,001	4,58	11,77
		Tramadol	2,24	1,45	0,31	-1,35	5,84
IOF-Differenz-Bereich: Haushaltstätigkeiten	Ibuprofen	Tramadol	-4,87	1,12	<0,001	-7,64	-2,11
		Kontrollgruppe	-6,54	1,12	<0,001	-9,3	-3,77
	Tramadol	Ibuprofen	4,87	1,12	<0,001	2,11	7,64
		Kontrollgruppe	-1,67	1,12	0,33	-4,43	1,1
	Kontrollgruppe	Ibuprofen	6,54	1,12	<0,001	3,77	9,3
		Tramadol	1,67	1,12	0,33	-1,1	4,43
IOF-Differenz-Bereich: Bewegung	Ibuprofen	Tramadol	-3,53	0,81	<0,001	-5,54	-1,51
		Kontrollgruppe	-4,89	0,81	<0,001	-6,91	-2,87
	Tramadol	Ibuprofen	3,53	0,81	<0,001	1,51	5,54
		Kontrollgruppe	-1,36	0,81	0,25	-3,38	0,66
	Kontrollgruppe	Ibuprofen	4,89	0,81	<0,001	2,87	6,91
		Tramadol	1,36	0,81	0,25	-0,66	3,38
IOF-Differenz-Bereich: Freizeit, soz. Aktivitäten	Ibuprofen	Tramadol	-5,05	1,68	0,01	-9,22	-0,89
		Kontrollgruppe	-6,71	1,68	<0,001	-10,88	-2,55
	Tramadol	Ibuprofen	5,05	1,68	0,01	0,89	9,22
		Kontrollgruppe	-1,66	1,68	0,62	-5,82	2,51
	Kontrollgruppe	Ibuprofen	6,71	1,68	<0,001	2,55	10,88
		Tramadol	1,66	1,68	0,62	-2,51	5,82
IOF-Differenz-Bereich: Gefühlte allg. Gesundheit	Ibuprofen	Tramadol	-2,78	3,67	0,75	-11,89	6,33
		Kontrollgruppe	-8,12	3,67	<0,001	-17,23	0,99
	Tramadol	Ibuprofen	2,78	3,67	0,75	-6,33	11,89
		Kontrollgruppe	-5,34	3,67	0,35	-14,45	3,77
	Kontrollgruppe	Ibuprofen	8,12	3,67	0,09	-0,99	17,23
		Tramadol	5,34	3,67	0,35	-3,77	14,45
IOF-Differenz-Bereich: Stimmung	Ibuprofen	Tramadol	-0,93	0,64	0,35	-2,51	0,65
		Kontrollgruppe	-1,64	0,64	0,04	-3,22	-0,06
	Tramadol	Ibuprofen	0,93	0,64	0,35	-0,65	2,51
		Kontrollgruppe	-0,71	0,64	0,54	-2,29	0,87
	Kontrollgruppe	Ibuprofen	1,64	0,64	0,04	0,06	3,22
		Tramadol	0,71	0,64	0,54	-0,87	2,29

Die Domäne der Schmerzfragen innerhalb des IOF-Qualeffo-41-Scores, bestimmt aus der Differenz der Rohpunkte IOF-Qualeffo-41-Score 2 minus IOF-Qualeffo-41-Score 1, ergab eine signifikante Schmerzreduktion in allen drei Gruppen, sowohl durch Basistherapie, als auch durch die einzelnen speziellen Schmerztherapien mittels Ibuprofen und Tramadol, wobei ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen zugunsten der Ibuprofengruppe bestand.

Im Bereich der Alltagsaktivitäten bestanden in allen drei Gruppen signifikante Unterschiede in der mittleren Differenz aus IOF-Qualeffo-41-Score 2 und IOF-Qualeffo-41-Score 1 im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität durch Problemminimierung beim Anziehen, bei der Körperhygiene und im Schlafverhalten nach einer halbjährlichen Schmerz- und/ oder Basistherapie. Ibuprofen ist auch hier Tramadol signifikant überlegen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Tramadol und Kontrollgruppe, d.h. Basistherapie, ist nicht mehr nachweisbar.

Bei den Haushaltsaktivitäten wie Reinigungsarbeiten, Nahrungszubereitung oder Einkaufen konnte eine Erhöhung der Lebensqualität zwischen den Schmerztherapiegruppen zugunsten des Ibuprofen, aber auch zwischen Ibuprofen und Tramadol im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch gesichert werden. Basistherapie allein erreichte keine Signifikanz.

Die Beweglichkeit besserte sich signifikant nur zwischen Ibuprofen und Tramadol, bzw. Ibuprofen und Kontrollgruppe zugunsten des Ibuprofen.

Die gleiche Aussage galt für den Bereich Freizeit/soziale Aktivitäten.

In der Domäne Gefühlte allgemeine Gesundheit konnten keine Signifikanzen ermittelt werden.

Eine statistisch gesicherte Stimmungsverbesserung wurde nur zwischen Ibuprofen und der Kontrollgruppe erreicht.

3.8 Auswertung der Interkorrelationen der Bereichsscores des IOF- Qualeffo-41, der Einzelfrage nach der Lebensqualität der letzten Woche und der VAS-Differenz

Die Schmerzabnahme nach 6-monatiger Therapie (VAS-Differenz) korreliert (in der Korrelation nach Pearson) hochsignifikant mit der Schmerzdifferenz aus dem IOF-Qualeffo-41-Score ($r=0,447$; $p<0,001$; $N=117$), ebenso wie mit den IOF-Qualeffo-41-Bereichsscore-Differenzen Alltagsaktivität ($r=0,325$; $p<0,01$; $N=117$), Haushaltsaktivitäten ($r=0,307$; $p<0,001$; $N=117$), Bewegung ($r=0,278$; $p<0,01$, $N=117$), Gefühlte Gesundheit ($r=0,229$; $p<0,01$; $N=117$) und dem IOF-Qualeffo-41-Gesamtscore ($r=0,420$; $p<0,01$; $N=117$). Im Bereich Stimmung besteht Signifikanz auf dem 0,05-Niveau ($r=0,166$; $p<0,05$; $N=117$). Es existiert somit nicht nur ein enger Zusammenhang zwischen den mit Hilfe der Visuellen Analogskala gemessenen Schmerzintensitäten und dem IOF-Qualeffo-41-Score als ganzem, sondern auch mit seinen Unterbereichen. Zusammengefasst lautet die Aussage dieser positiven Korrelation also, je mehr das Schmerzniveau sank, desto höher stieg die Lebensqualität.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Osteoporose kann Frakturen und Schmerzen durch Mikrofrakturierungen verursachen. Hauptaufgabe eines ganzheitlichen Therapiekonzeptes ist neben der Vermeidung von Frakturen die Schmerzreduzierung und Verbesserung der Lebensqualität. Dies kann eine adäquate Schmerztherapie leisten. Das Risiko aus dem Teufelskreis Schmerz, Gangunsicherheit, Sturzrisiko, Fraktur, beziehungsweise der Schmerz in Korrelation mit der Rarefizierung von Knochenmasse ohne röntgenologisch nachweisbare Fraktur finden in der Literatur nur wenig Beachtung (18). Obwohl die verfügbaren Osteoporosetherapien signifikant das Frakturrisiko senken, erfahren nach Jakob et al. bis zu 50% der Patienten eine inadäquate Behandlung (54). In einer Studie des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller waren es noch 77%, d.h. 3-4,5 Millionen nicht versorgte Patienten, wenn man von 4-6 Millionen Osteoporosekranker in Deutschland ausgeht, von denen 2-3 Millionen diagnostiziert und nur 1-1,5 Millionen Patienten therapiert werden (148). Diese

Zahlen untermauerten Gehlbach et al. mit ihrer Veröffentlichung, wonach nur eine von 5 Frauen mit einer Wirbelkörperfraktur eine Osteoporosetherapie erhält (44), sowie Bahl et al., die in ihrer Arbeit retrospektiv Osteoporose-Hochrisiko-Patienten mit Hüftfrakturen untersuchten. Kein Patient war während des Klinikaufenthaltes einer Knochendichtemessung unterzogen worden und nur 17% erhielten eine adäquate Osteoporosetherapie (11). In Australien wurden nach Nguyen et al. 75% der Frauen und 90% der Männer mit einer hohen Osteoporosewahrscheinlichkeit nicht untersucht, mehr als 75% der Betroffenen nicht behandelt und das Folgerisiko nach Bagatellfraktur unterschätzt (82). Die Osteoporose gilt weiterhin als oft unterdiagnostizierte und unterbehandelte Erkrankung (126). Ausgangsmaterial für diese Arbeit waren Patienten, die aufgrund meist heftiger Rückenschmerzen die orthopädische Sprechstunde aufsuchten, beziehungsweise nach stattgehabter Fraktur und chirurgischer Versorgung mit dem klinischen Verdacht der osteoporotisch bedingten Fraktur zur weiteren Abklärung überwiesen wurden.

Nach Anamneseerhebung, besonders auch der Frage nach dem Unfallmechanismus im Sinne eines adäquaten oder inadäquaten Traumas, wurde in die klinische Untersuchung die Röntgenuntersuchung zum Ausschluss von Wirbelkörperfrakturen im Brust – und Lendenwirbelsäulenbereich inkludiert und spinale Deformitäten auf die Durchführbarkeit einer Osteodensitometrie mittels QCT geprüft. Eine Quantifizierung der vertebralen Deformitäten, zum Beispiel mittels SDI (spine deformity index) wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt. Leidig-Bruckner et al. berichteten über den Einfluss unterschiedlicher Grade der spinalen Osteoporose auf die Komponenten der Lebensqualität. Obwohl die Lebensqualitätsparameter nicht in linearer Beziehung zum Grad radiologisch bestimmbarer Wirbelkörperdeformierungen stehen, führen doch zwei oder mehr Wirbelkörperfrakturen zu größeren funktionellen Einschränkungen als eine einzige. Signifikante Unterschiede bestehen sowohl in der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit als auch im Schmerzscore in Abhängigkeit von der Schwere der spinalen Deformierung (66). In der vorliegenden Arbeit diskriminieren weder die VAS noch die Ergebnisse aus dem Lebensqualitätsfragebogen signifikant zwischen postmenopausalen Osteoporosepatienten mit oder ohne Wirbelkörperfraktur. Neue Möglichkeiten der besseren Bestimmung qualitativer und quantitativer Knochenstrukturveränderungen, besonders der Mikroarchitektur des Knochens über Ultraschall oder verbesserte MRT-Verfahren werden weiter erforscht.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich Schenkelhals – und/oder Radiusfrakturen nie als Zufallsbefund, sondern bei diesen Patienten erfolgte die Überweisung nach chirurgischer Versorgung.

Bei Nachweis einer manifesten Osteoporose durch typische Bagatellfrakturen wurde, begleitet durch die Basisdiagnostik, sofort eine leitliniengerechte Therapie mittels Bisphosphonat, Calcium und Vitamin D3 eingeleitet (15,33,96).

Zeitparallel erfolgte die Überweisung zur Osteodensitometrie bei allen oben genannten Patienten, hier eher zur Frage der Quantifizierung des Knochenverlustes und zur Festlegung eines Ausgangspunktes bei Therapiebeginn. Ohne röntgenologisch nachgewiesene Fraktur geschah die Überweisung zur Knochendichtemessung nach Risikokriterien und klinischem Verdacht. Jede der Probandinnen unterzog sich einer Osteodensitometrie mittels QCT

Die senile Osteoporose verlangt eher die Doppelmessung an Wirbelsäule und Schenkelhals. Höheres Alter, sinkende Mobilität und schlechte Infrastruktur im Sinne der Nutzbarkeit und Kombinationsfähigkeit öffentlicher Verkehrsmittel wurden aber gerade in dieser Gruppe zur unüberwindlichen Barriere im Zugang zur regional einzigen Möglichkeit einer DXA-Messung in einer privatärztlichen Praxis auf einem kleinen Dorf im Landkreis. Schwachpunkt für die Vergleichbarkeit war die Art der Knochendichtemessung mittels QCT, welche in der Basisausgabe für diese Arbeit von 2003 noch leitliniengerecht war, wohingegen seit 2006 nur die DXA-Methode in den Leitlinien verankert ist. Neben dem Vorteil der deutlich geringeren Strahlenbelastung (1-10mS DXA zu 100 mS QCT) wurden alle großen Studien zur Osteoporose durch DXA-Messungen begleitet. Deshalb empfehlen die Leitlinien des Dachverbandes der Osteologen, die rein aus Literaturstudien entstanden sind nur noch die DXA-Messung. Hierin liegt sicher kein Qualitätsunterschied zur QCT-Messung, sondern nur die bessere Unterlegung mittels Studienmaterial. Eine Umrechnung der Werte wird von Softwarebetreuern der QCT-Geräte-Betreiber angeboten, lassen sich aber nicht realisieren (33).

Die Auswahl des Bisphosphonates Alendronat wurde aufgrund der guten Absicherung durch eine sehr gute Studienlage (118), und höchste Validität der Prüfstudien (30), die Sicherheit nach fast 10 Jahren Markteinführung (Zulassung 1996) und Erstverfügbarkeit als Wochentablette getroffen. Dadurch erhöhte sich die

Patientencompliance erheblich. Besonders noch berufstätige Probanden und ältere Patienten schätzen den nur noch einmal wöchentlich nötigen, zeitaufwendigen Einnahmeritus. In großen, placebokontrollierten Studien wurde, bei korrekter Einnahme, eine ausgezeichnete Verträglichkeit dokumentiert (78). Außerdem reduzierte sich signifikant das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (80). Orale Bisphosphonate werden bei signifikanter Senkung der Wirbelkörper –und Frakturinzidenz nach den Kriterien der Evidenz basierten Medizin in die höchstmögliche Kategorie A1 eingestuft (15,33,77,96). Obwohl auch gerade die neuen Richtlinien nur eine Supplementierung von Calcium und Vitamin D bei unzureichender Ernährung empfehlen, zeigt die Praxis, dass kaum ein Patient ausreichend Calcium zu sich nimmt oder eine ausreichende Sonnenlichtexposition hat (78).

In der Frage der Wahl der Analgetika wurden die Handlungsleitlinie Osteoporose der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aus dem Jahr 2003, die Empfehlungen aus der „Schmerztherapie bei Osteoporose“ von M. Pfeifer, herausgegeben vom Deutschen Grünen Kreuz und die Ausführungen von Kaplan et al. zum Einsatz von Tramadol im Schmerzmanagement bei Osteoporosepatienten herangezogen (50,59,94). Studien allein zur Schmerztherapie bei Osteoporose sind selten. Die DVO bestätigt in ihren neuesten Leitlinien aus dem Jahr 2006 einen großen Forschungsbedarf (33). Arbeiten zu den in dieser Studie getesteten Analgetika bei Osteoporose waren nicht vorhanden, obwohl die national veröffentlichten Zahlen zur generellen Verordnungshäufigkeit die Gabe von Ibuprofen (2003 in Deutschland ca. 190 Millionen Tagesdosen) und Tramadol (85 Millionen Tagesdosen) in der für die Studie festgelegten Dosierung sehr praxisrelevanter erscheinen lassen (36,110). So führt auch das National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases unter den populärsten Medikamenten zur chronischen Schmerzbehandlung sowohl namentlich das Ibuprofen als auch Opioide auf (89). Wertvolle Hinweise zur Unterrepräsentiertheit der Schmerztherapie in der Literatur, und somit auch in der neuen DVO-Richtlinie nach der Menopause und im Alter, gibt die Stellungnahme der Interdisziplinären Gesellschaft für orthopädische und unfallchirurgische Schmerztherapie (IGOST) zum Leitlinienentwurf 2006: Es wird nur auf das WHO-Stufenschema der Schmerztherapien verwiesen. Die Schmerztherapie sollte als selbständiges Kapitel dargestellt sein, da sie nicht nur bei

Wirbelkörperfrakturen, sondern bei allen Frakturen gelte. Angesichts der Daten zu gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken von NSAR wären Einschränkungen und Anmerkungen sinnvoll. Dies träfe auch auf die kritische Bewertung der Opiode zu, die zwar bezüglich der Organtoxizität als nebenwirkungsarm einzustufen sind, häufig aber besonders bei älteren Menschen zu Schwindel und Fallneigung führten (52).

Die Gruppeneinteilung erfolgte zu Studienbeginn im Sinn einer Pseudorandomisierung. Günstiger und auch mit geringerem statistischen Aufwand in der Auswertung der Ergebnisse wäre eine Randomisierung nach Abschluss der Datenerfassung der Ausgangsbefragung unter besserer Berücksichtigung der Ausgangs-VAS-Werte gewesen. Außerdem kann es in Studien, in denen die Zuordnung der Patienten unzureichend verdeckt erfolgt, tendenziell zu einer Überschätzung der Behandlungseffekte kommen (30). Die nach Negativselektion aus 451 Patienten verbliebenen 117 Probanden, unterteilt in drei Gruppen zu je 39, bilden zwar kleine Kollektive, sind aber in ihrer Anzahl der Probanden mit vergleichbaren Arbeiten ausreichend (142). Alle Patienten begaben sich wegen therapiebedürftiger Schmerzen in orthopädische Behandlung. Bei der schon altersbedingten Multimorbidität des Patientengutes, besonders der begleitenden degenerativen Erkrankungen, ist die Betrachtung des durch die Osteoporose allein bedingten Schmerzes als kritisch zu diskutieren.

Die Negativ-Selektion der Gruppe der Probanden mit Stoffwechselerkrankungen mit möglicher sekundär ausgelöster Osteoporose engte den Multimorbiditätsfaktor jedoch deutlich ein. Der genutzte DVO-REKO-Osteoporose-Risikofragebogen, teils leicht modifiziert, hat eine weite Verbreitung gefunden. Die zur Einschätzung der Schmerzintensität genutzte Visuelle Analogskala (von 0 –kein Schmerz, bis 10 – stärkster vorstellbarer Schmerz) ist ein häufig genutztes, gut vergleichbares Messinstrument (62,117). Obwohl ihre Auswertung in Zehnerintervallen wie bei einer Numerischen Rankingskala (NRS) erfolgte und theoretisch eine VAS empfindlicher für eine Veränderung ist als eine 11 Punkte NRS (0-10), dürfte dieser Unterschied laut Schädler et al 2006 unwesentlich sein (115). Kritisch anzumerken bleibt, dass der Schmerz auf diesen eindimensionalen Skalen als einfaches Phänomen dargestellt wird (115). Waddell und Wilkie et al. weisen darauf hin, dass grundsätzlich nur die subjektive Beurteilung des Patienten gemessen wird, aber offen

bleibt, welche Einflüsse wie beispielsweise Angst und Schmerzverhalten die Beurteilung der Schmerzintensität mit beeinflussen (143,146).

Die Lebensqualität der untersuchten Gruppe insgesamt liegt sicher unter der eines repräsentativen Bevölkerungsquerschnittes, entspricht aber eher dem praxisrelevanten Patientengut (64,73). Aranha et al. konnten an Osteoporosepatienten (im Vergleich zu einer Bevölkerungsdurchschnittskontrollgruppe) deren schlechtere Lebensqualität, besonders in den physischen Bereichen, beweisen. Die niedrigsten Scores, d.h. den schlechtesten Gesundheitszustand, fanden sie in den Domänen Schmerz, Funktion und allgemeine Lebensqualität, die höchsten, also einen besseren Gesundheitszustand, in den Bereichen soziale und emotionale Aspekte (6).

Die Beurteilung der Lebensqualität als sekundäre Outcome-Variable wird immer bedeutsamer in der Beurteilung medizinischer Interventionen. Demgegenüber wird die Breite der definitionsgemäß von der WHOQOL 1996 geforderten Darstellung der Einzelkomponenten, besonders der individuellen Lebensqualität, in keinem international anerkannten Fragebogen zur Lebensqualität erfasst (106).

Die spezielle Fragestellung dieser Arbeit legte den Einsatz eines Instrumentes zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität nahe. Der IOF-Qualeffo-41-Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität erhebt Aussagen zu spezifischen Belastungen durch die spezifische Erkrankung Osteoporose und ist sehr veränderungssensibel bei speziellen Interventionen. Damit kann er als Messinstrument zum klinischen Vergleich zwischen verschiedenen Therapien bei Osteoporotikern, in dieser Arbeit unterschiedlicher Schmerztherapien unter Basistherapie angewendet werden (9,10,18,68-70,76,142).

Alternativ stand zum Beispiel der SF-36-Fragebogen, international in vielen Studien angewandt neben dem Qualeffo-41-Fragebogen zur Auswahl. Trotz guter Validität und Reabilität wurde wegen der mangelnden Spezifität des SF-36-Scores der IOF-Qualeffo-41-Fragebogen ausgewählt (18,128). Murrell et al. veröffentlichten einen Vergleich zur Aussagefähigkeit von SF-36 und IOF-Qualeffo-41 für die osteoporosespezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Im Ergebnis korrelierten die Domänen des Qualeffo-41 gut mit denen des SF-36 ($r=0.57$ zu $r=0.87$), was eine gute Validität suggeriert (81). Der IOF-Qualeffo-41-Score ist, neben dem Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ 2.0 und OPAQ SV), das meistgenutzte Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

bei Osteoporosepatienten. Seine Schwachstellen liegen in der Nichterfassung von Körperstrukturen und Umwelteinflüssen (131). Deshalb erfolgte eine Ergänzung mittels selbstentwickeltem Fragebogen. Nachdem in einer Arbeit von Dhillon et al. sicher nachgewiesen wurde, dass Frauen mit Osteoporose generell eine reduzierte Lebensqualität aufweisen, unabhängig von vorangegangenen Frakturen, wurde wie in der Studie von Bianchi et al. der IOF-Qualeffo-41-Fragebogen auch in der vorliegenden Arbeit zur Datenerhebung der Lebensqualität einer postmenopausalen Osteoporose mit und ohne vorangegangene Fraktur genutzt (18,35).

Der Beobachtungszeitraum von sechs Monaten deckt sich mit anderen Studien zu Osteoporose und Schmerz und gestattet somit eine bessere Vergleichbarkeit (98,117,132).

4.2 Kritische Stellungnahme zu subjektiver Wertung aus ärztlicher Sicht

Die Bearbeitung der Fragebögen durch die Probanden erfolgte immer allein in der Häuslichkeit um möglichst subjektive Färbungen durch den Therapeuten auszuschließen. Trotzdem bleibt die Nichtverblindung bei bekanntem Patientengut ein Kritik Kriterium dieser Arbeit (64).

4.3 Kritische Stellungnahme zur Patientencompliance

Die Beantwortung der Fragebögen erfolgte vollständig und zeitgerecht, selten traten Probleme bei der Rücksendung auf. Alle Studienteilnehmer bestätigten damit die Praktikabilität der eingesetzten Fragebögen, welche in der Arbeit von Keiner/Schaefer 2006 zu fehlenden Werten im IOF-Qualeffo-41-Fragebogen und der Visuellen Analogskala so bestätigt wurde (62).

Die Compliance zur Einnahme sowohl der Basis- wie auch der Analgetika-Therapie ist objektiv schwer überprüfbar und immer eine Schwachstelle. In ihren Arbeiten beschreiben Lo und Cramer die Patientencompliance als suboptimal (28,29,72).

Durch regelmäßiges, mindestens einmal vierteljährliches Einbestellen in die Praxis, behandlungsbedingt, und Befragung zu Einnahme und Verträglichkeit wurde versucht, die Bereitschaft der regelmäßigen Befolgung der Einnahmевorschriften der Studienteilnehmer zu erhöhen.

Ein Therapieabbruch wurde weder in der Basis- noch in der Schmerztherapie angegeben. Drei von 117 Patienten gaben zeitweise Magenbeschwerden, Magendruck und Völlegefühl bei der wöchentlichen Einnahme des Bisphosphonates an, welche allein durch bessere Realisierung der Einnahmевorschriften:

ausreichendes Trinken von Leitungswasser vor Einnahme und anschließend Bewegung verschwanden (78).

Vier von 39 Patienten klagten in den ersten 7-21 Tagen nach Einnahme des Opioids über vermehrten Schwindel am Morgen, der ohne Zusatztherapie in oben genannter Zeitspanne verschwand. Dies führte zu einer nochmaligen Aufklärung zu möglichen Nebenwirkungen, jedoch nicht zum Therapieabbruch.

Drei von 39 Patienten klagten über Magenbrennen im Zusammenhang mit der Einnahme von Ibuprofen 10 bis 41 Tage nach Einnahmebeginn. Ihnen wurde zusätzlich ein Protonenpumpenhemmer verordnet, die Therapie aber fortgeführt.

Eine Studie von Kessenich et al. konnte zeigen, dass hochsignifikant bessere Ergebnisse in der Lebensqualität (im Gesamtscore und in allen fünf Domänen) bei osteoporotischen älteren Frauen nachweisbar waren, die an einer klinischen Studie teilnahmen, im Vergleich zu Frauen gleicher Krankheitsausprägung in rein klinischer Behandlung (63).

4.4 Ergebnisdiskussion

Ziel der Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob eine bestimmte Form der Schmerztherapie auf primär Osteoporosekranke, versorgt mit entsprechender Basistherapie, schmerzreduzierend und ggf. gleichzeitig lebensqualitätssteigernd wirkt, bzw. die Basistherapie allein schon den Schmerz signifikant senken kann. Gleichzeitig sollte geklärt werden, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Schmerztherapiegruppen Ibuprofen und Tramadol im Grad der Schmerzreduktion und Änderung der Lebensqualität nachweisbar sind.

Obwohl die Einteilung der Patienten in Gruppen willkürlich nach ihrem Eintreffen in der Praxis immer fortlaufend in die Gruppen 1, 2 und 3 erfolgte, ergab sich zufällig eine geringere Schmerzausgangslage in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Therapiegruppen. Das Ausgangsniveau innerhalb der Therapiegruppen gestaltete sich homogener. Positiver Nebeneffekt war jedoch die bessere Vergleichbarkeit zu Studien mit einer reinen Kontrollgruppe. Außerdem konnte dieses Problem durch die Bildung von Differenzwerten aus Zweit- und Erstbefragung und deren Vergleich gut gelöst werden.

Die relativ geringe Gesamtprobandenzahl von 117 ließ zwar in dieser Arbeit die Unterteilung von jeweils 39 Patienten in drei Gruppen zu, nicht aber weitere detaillierte Trennungen zum Beispiel in Patienten mit oder ohne Wirbelkörperfraktur, im Bereich der BWS oder LWS. Die Größe des Patientenpools entsprach andererseits anderen Arbeiten zu Osteoporose, Schmerz und Lebensqualität (4,18,73).

4.4.1 Eigener Fragebogen Teil I /II und DVO-REKO-Osteoporose-Risiko-Fragebogen

In der Erstbefragung dienten der eigene Fragebogen Teil I wie auch der DVO-REKO-Osteoporose-Risiko-Fragebogen der Erfassung der verschiedenen Risikofaktoren, wie z. B. mangelnde Calcium-Aufnahme, niedriger D3-Level, Mobilität und Rauchen, Osteoporose in der Familienanamnese, Verlust an Körpergröße und Frakturerefassung. Außerdem erfolgte eine Filterung des Patientenlientels, auch im Sinne der Überprüfung der Ausschlusskriterien, beispielsweise nach Laborwerten, Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme.

In der Auswertung des eigenen Fragebogens Teil I war die Diskrepanz zwischen der Anzahl bekannter Frakturen zu denen im Laufe der Röntgenuntersuchungen von BWS und LWS diagnostizierten auffallend.

35 Patientinnen, d.h. 30% aller Befragten gaben an, von einer Wirbelkörperfraktur Kenntnis zu haben, welcher der Status einer pathologischen Fraktur zugeordnet werden könnte.

Die Auswertung der Röntgenbilder von BWS: 40 Frakturen und LWS: 14 Frakturen, ergaben eine Gesamtzahl von 54, d.h. 46 % aller teilnehmenden Patienten. In

vergleichbaren Studien ermittelten Bianchi et al. 38% Wirbelkörperfrakturen und Kotz et al. 39,7%, letztere jedoch unter Einschluss von Hüft-, Wirbelsäulen und Handgelenkfrakturen (18,64). Mit dem Problem der zwar weit verbreiteten, aber nicht primär diagnostizierten Wirbelkörperfrakturen setzten sich auch Kaptopage et al. innerhalb der European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) auseinander. Das Risiko prävalenter vertebrogenen Frakturen stieg mit dem Alter (um das 1,67-fache pro Dekade), mit dem Größenverlust (um das 1,06-fache pro Zentimeter Verlust), mit einer bekannten Wirbelfraktur in der Anamnese (um das 7,52-fache) und bei anderen früheren großen Frakturen (um das 1,83-fache) (61). Lunt et al. ergänzten die EPOS-Studie um den Einfluss von Form, Lokalisation und Schwere der prävalenten vertebralen Deformität auf Folgefrakturen (74). Kaptopage et al. empfahlen deshalb die Nutzung dieser Risikofaktoren als Screening für die Indikationsstellung zur röntgenologischen Fraktursuche (61). Da nur 5-20% aller Wirbelkörperfrakturen primär diagnostiziert werden, das Risiko einer neuen Fraktur aber eine Funktion der Zahl prävalenter vertebraler Frakturen ist, muss eine weltweite korrekte Befundung spinaler Röntgenbilder Grundlage jeder Osteoporosedagnostik sein (60).

Sowohl die vorliegende Arbeit als auch die zitierte Literatur widerspiegeln den Fakt nicht erkannter Frakturen und daraus folgender falscher Risikobeurteilung, ggf. nichteingesetzter Therapie sowie plötzliche Rückenschmerzzunahme ohne bewusste Ursache, mit dem Ergebnis sinkender Lebensqualität für den einzelnen Betroffenen. Für die Schulbildung, die Frakturnachweise in BWS und LWS, stattgehabte Operationen, Raucherjahre, Anzahl der Praxisbesuche, die Arthrose als Begleiterkrankung und den Osteoporosesport waren bei zu asymmetrisch verteilter Randverteilung keine statistisch sinnvollen Korrelationen zu VAS oder Lebensqualitätsscore zu ermitteln. Zahlreiche Studien belegen aber den Einfluss stattgehabter Wirbelkörperfrakturen auf die Lebensqualität von Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose (40,86,87,112,113,147). Im Gegensatz zu Aussagen in der Literatur hat im Ergebnis dieser Arbeit die Schulbildung keinen Einfluss auf das Schmerzempfinden und die Wahrnehmung der Lebensqualität. Papaioannou et al. finden einen signifikanten Zusammenhang gesundheitsbezogener Lebensqualität (inklusive Schmerzempfinden) und Berufsausbildung bei Frauen mit Wirbelkörperfrakturen im Sinne einer höheren Lebensqualität bei höherem Berufsbildungsstatus (93), auch Goebel stellt Zusammenhänge zwischen Schmerz und sozialem Status her. Lebensbeeinträchtigungen durch abdominale Schmerzen

werden von Frauen mit geringerer Schulbildung und niedrigerem Einkommen stärker empfunden als von anderen Betroffenen (46). Valide Studien zum Zusammenhang zwischen stattgehabten Operationen oder Anzahl der Praxisbesuche und Schmerzempfindung bzw. Lebensqualität bei primär Osteoporosekranken fanden sich nicht.

Rauchen ist ein Risikofaktor für neu auftretende Frakturen. Das relative Risiko ist für osteoporotische Frakturen um das 1,29-fache im Vergleich zu Nichtrauchern erhöht, am höchsten fällt es mit einem 1,84-fachen Risiko für Schenkelhalsfrakturen aus, ist bei Männern signifikant höher als bei Frauen mit Ausnahme der Schenkelhalsfrakturen. Kanis et al. forderten deshalb die Aufnahme dieses Risikofaktors in die case-finding-Strategien (57).

Unsere Ergebnisse zeigten: 76% aller Patienten mit primärer Osteoporose litten an einer Arthrose. Signifikante Zusammenhänge zwischen Arthrosehäufigkeit und Osteoporoseschmerz bzw. Veränderungen der Lebensqualität innerhalb der drei Gruppen konnten nicht dargestellt werden. Im Gesamtpatientengut war ein signifikanter Effekt zwischen der Arthrosehäufigkeit und der Abnahme des Schmerzes nach Therapie (VAS-Diff: $r=-0,18$; $p<0.05$) nachweisbar. Somit scheint eine hohe Arthrosebelastung tendenziell dazu zu führen, dass sich die Schmerzbelastung nach der Behandlung umso deutlicher reduziert, wobei dies nur ein schwacher, aber signifikanter statistischer Effekt war. Rabenda et al. fanden im Rahmen einer großen Kohortenstudie eine Prävalenz von 34,1% Probanden mit Arthrose, 5,3% mit Osteoporose und 3,6% mit Betroffenheit beider Erkrankungen. Sowohl die reinen Arthrosepatienten als auch die doppelt betroffenen Arthrose- und Osteoporosepatienten hatten signifikant niedrigere Scores in allen SF-36-Bereichen, d.h. eine schlechtere Lebensqualität als die Kontrollgruppe. Osteoporosepatienten mit Arthrose wiesen einen signifikant stärkeren Schmerz und eine schlechtere körperliche Funktion auf (98). Die abweichend niedrigeren Werte für die Osteoarthrose-Patienten in der Literaturstudie können durch das geringere Durchschnittsalter der Probanden, Angestellte einer Verwaltung, im Vergleich zu einem hohen Rentneranteil in der vorliegenden Arbeit begründet werden.

Waren die Ergebnisse im Aufstehetest gut, die Probanden mobiler, empfanden diese bereits zu Studienbeginn eine höhere Lebensqualität. Dies widerspiegelt sich in einem eher niedrigen IOF-Qualeffo-41-Score zu beiden Messzeitpunkten. Im

Endergebnis, kodiert in der Variable IOF-41-Differenz, konnten diese Patienten weniger von der Behandlung profitieren, der Differenzbetrag war klein.

Auch für die Zeiten der Mangelernährung zeigten sich signifikante positive Korrelationen (bei positiver Kodierung des Mangels) zu Ausgangs- und Endscore der Lebensqualität IOF-41(1)/ IOF-41(2) und zur Schmerzdifferenz VAS-Diff in erwarteter Richtung. Mangelernährung in der Vergangenheit erzeugte ein höheres Schmerzempfinden und eine schlechtere Einschätzung der eigenen Lebensqualität, unabhängig von einer Behandlung. Der Einfluss von Mangelernährung beim älteren Osteoporosepatienten mit nachfolgendem Verlust an Lebensqualität ist aus der Geriatrie bekannt. Alle Korrelationen dieser Studie liefen in der erwünschten Richtung, in keinem Fall fand sich ein gegenläufiges Zusammenhangsmaß. Ein Proband, der viele Belastungsfaktoren hatte, erzielte den höchsten Gewinn unter der Therapie, erreichte einen hohen Abnahmebetrag. Daraus folgt ein deutlicher Zusammenhang von Visueller Analogskala und IOF-Qualeffo-41-Score zu den Einzelvariablen.

Mit der Novellierung der DVO-Osteoporoseleitlinie 2006 vollzog sich ein Wandel von der bisherigen Betrachtung des relativen Frakturrisikos mit fixen Schwellenwerten einzelner Risikofaktoren hin zu einer Betrachtung des absoluten Frakturrisikos mit variablen Schwellenwerten der einzelnen Risikofaktoren.

Die neun wichtigsten Risikofaktoren: Geschlecht, Alter, Wirbelkörperfraktur, periphere Fraktur nach Bagateltrauma, ein Elternteil mit Schenkelhalsfraktur, Untergewicht, Rauchen, Immobilität und multiple Stürze waren auch in den Osteoporosefragebogen zu dieser Studie inkludiert.

Das Alter bestimmt maßgeblich das Frakturrisiko, neben prävalenten Frakturen und der Knochendichte (33,43,127,135,139,140). Das Durchschnittsalter der drei Gruppen in vorliegender Arbeit lag mit 69,8 Jahren knapp unter dem Schwellenwert von 70 Jahren, ab dem immer eine Basisdiagnostik für Frauen empfohlen wird. Zusätzlich war mindestens ein weiterer Risikofaktor bei jeder an der Studie beteiligten Probandin vorhanden, sodass auch nach neuer Richtlinie eine Therapienotwendigkeit für eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose gegeben war (33).

Bemerkenswert für die Gesamtauswertung der Korrelationen zwischen den Ergebnissen aus dem Risikofragebogen mit der VAS-Skala und dem IOF-Qualeffo-

41-Fragebogen war, dass alle Signifikanzen in Richtung des erwarteten Zusammenhangs korrelierten.

Der Verlust an Körpergröße von mehr als vier Zentimetern führte zu einem größeren Schmerzausgangswert und zu einer höheren Einbuße an Lebensqualität, aber auch zu einem hohen Gewinn aus der Behandlung. Franke, Minne und Pfeifer ordneten einer Abnahme von fünf Zentimetern Körpergröße und mehr einen Grad der Behinderung von 30-50% zu (42). Sowohl Siminowski et al. als auch Tobias et al. bestätigten diese Beziehung zwischen Größenverlust und dem Risiko neuer Frakturen (123,135). Beide Arbeiten beschreiben den Größenverlust neben der Vorfraktur, chronischem Rückenschmerz und dem Alter als wichtigste und signifikante Risikofaktoren für stattgehabte vertebrale Frakturen (123,135).

61% der Befragten litten zu Studienbeginn an akut aufgetretenen, anhaltenden Rückenschmerzen. Dies entspricht eigentlich der Prozentzahl derer, die im internationalen Vergleich einmal in ihrem Leben über dieses Problem klagen (79). Dass die Patienten sowohl von der Erueierung der Grunderkrankung, deren Therapie und zusätzlicher Schmerztherapie profitieren, konnte in der vorliegenden Arbeit bewiesen werden. Sowohl die positive Korrelation zum Schmerzausgangswert VAS 1, als auch die negative Korrelation in der Schmerzdifferenz belegen dies. Für die Korrelation zur Lebensqualität gilt das Gleiche. Je mehr Rückenschmerzen eine Patientin hatte, umso höher war ihr IOF-Qualeffo-41-Score zum Ausgangszeitpunkt, je belasteter eine Probandin war, desto besser profitierte sie von der Therapie. Im Umkehrschluss ergab sich also die Zunahme an Lebensqualität aus der negativen Korrelation in der Differenz aus IOF-41(2) und IOF-41(1). Übereinstimmung wurde hier mit den Ergebnissen einer Kohorten-Studie älterer Frauen mit Osteoporose von Liu-Ambrose et al. erzielt, die bei 75% der Patienten über Rückenschmerzen berichteten und folgerichtig die Wichtigkeit eines Schmerzmanagements in der Behandlung der Osteoporose betonten, auch in Hinsicht auf Gleichgewicht, Sturzneigung und Frakturrisiko (71). Wenn auch unter dem Einsatz eines anderen Basistherapeutikums in Kombination mit Schmerztherapie berichtete Reginster über die zunehmende Anzahl rückenschmerzfreier Patienten sowie deren verbesserter Lebensqualität wie auch den signifikanten positiven Einfluss auf Körpergrößenverlust und Frakturrate (99). In einer sowohl vom Durchschnittalter zu Studienbeginn als auch von 6-Monats-Kontrollintervall und hohem Prozentsatz Rückenschmerz (85.1%) vergleichbaren Studie kamen Scharla et al. zu dem Schluss, dass allein eine

Basistherapie, hier Raloxifen, 50% schmerzreduzierend wirkte (117). Die vorliegende Arbeit konnte unter alleiniger Basistherapie keine signifikante Reduktion der Schmerzen, aber eine Verbesserung der Lebensqualität belegen. Dieses Ergebnis wird gestützt durch eine Studie von Papadokostakis et al. die keinen Einfluss der Raloxifentherapie auf den Rückenschmerz postmenopausaler Frauen mit Osteoporose finden konnten (90). Die Fall- und Sturzneigung korrelierte nur mit der erfassten Lebensqualität zu Studienbeginn und im 6-Monats-Kontrollintervall. Je höher die Sturzneigung, desto größer war die Einbuße an Lebensqualität. Untermuert wird diese Aussage durch viele wissenschaftliche Arbeiten (54,93), wie auch von Sambrook und Cameron et al. (114). Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen Sturzneigung und Frakturrisiko und konnten aufzeigen, dass bei erhöhter Sturzneigung das Frakturrisiko auf das 3,35-fache anstieg. (114). Bagatelltraumata mit Fraktur(en) korrelierten in der vorliegenden Arbeit mit höherem Schmerz, auch sechs Monate nach Schmerztherapie und mit einer geringeren Lebensqualität zu beiden Messzeitpunkten. Frakturprävention bzw. schnelle Einleitung einer leitlinienkonformen Osteoporosetherapie sind deshalb unabdinglich, einfach und effektiv (119,141).

Folgefrakturen können minimiert oder verhindert werden (141). Nach Lindsay et al. erhöhte sich das Frakturrisiko mit einer stattgehabten Wirbelkörperfraktur um 11,5%, nach zwei Wirbelkörperfrakturen um 24% (67). Das altersabhängige Mortalitätsrisiko nach klinischer Fraktur lag in der Literatur bei 2.15, für Schenkelhalsfrakturen bei 6,68 (105). Die negative Verbindung zwischen osteoporotischen Frakturen und Lebensqualität für Frauen und Männer bewiesen ebenfalls Adachi et al. (2,3). Obwohl auch Cockerill et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Domänen des IOF-Qualeffo-41-Scores bei Patienten mit abgelaufenen Wirbelkörperfrakturen mit bzw. ohne prävalente Deformität fanden, hatten diese aber einen signifikanten Einfluss auf den IOF-Qualeffo-41-Gesamtscore (38.2 vs. 33.7) Das heißt, frühere vertebrale Frakturen waren verbunden mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, besonders bei vorbestehender Wirbelsäulendeformität (24). Die deutliche Einschränkung der Lebensqualität durch Osteoporose-assoziierte Frakturen, mit stärkster Ausprägung im ersten posttraumatischen Jahr, wurde gleichfalls in der DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr 2006 beschrieben (33). Fechtenbaum et al. konnten an Frauen mit postmenopausaler manifester

Osteoporose unter Nutzung des IOF-Qualeffo-41-Scores nachweisen, dass die Frakturanzahl bestimmend für eine niedrige Lebensqualität war, angezeigt durch einen signifikant höheren Score in Körperfunktion, sozialer Funktion und im Gesamtscore. Dies galt auch für Patienten mit höhergradigen vertebrale Deformitäten, d.h. einer höheren Anzahl schwerer Frakturen. Unterschiede in thorakaler oder lumbaler Lokalisation der Frakturen waren nicht nachweisbar (40). Hallberg et al. fanden ebenso eine signifikant reduzierte Lebensqualität nach vertebrale Frakturen und meist nach Schenkelhalsfrakturen, aber nur in einigen Domänen bei Unterarm- oder Humerusfrakturen. Während letztere sich nach zwei Jahren in allen Domänen der Lebensqualität normalisiert hatten, blieben die Scores bei Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen signifikant tiefer (49). Tosteoson et al. stellten wiederum nur dauerhafte Beeinträchtigungen der Lebensqualität nach Schenkelhalsfrakturen, nicht nach Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit Hilfe der Anzahl gesicherter, qualitätsadjustierter Lebensjahre fest (136). Uns war es aufgrund der Gruppengröße und der nicht separat erfassten Radius- und Schenkelhalsfrakturen nicht möglich, eine Aussage zur Frakturhäufigkeit nach der jeweiligen Lokalisation und deren Beeinflussung der Lebensqualität vorzunehmen.

In der Literatur konnten Leidig et al. weder eine Abhängigkeit von Frakturanzahl und Einschränkung der Lebensqualität herstellen bzw. Hall et al. zwischen Frakturalter und Einbuße an Lebensqualität (48,66). Zusammenfassend muss somit festgestellt werden, dass trotz bereits intensiver Auseinandersetzung mit dem Thema Fraktur und Osteoporose noch ein großer Forschungsbedarf zu deren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten besteht.

Obwohl eine positive Familienanamnese einen Risikofaktor für die Osteoporose darstellt und internationale Arbeiten eine strenge positive Assoziation zur Lebensqualität fanden (93), ergaben sich in dieser Arbeit keine belegbaren Zusammenhänge.

Bei dem Risikofaktor der Immobilität waren in den Einzeldifferenzen sowohl zu der Schmerzreduktion als auch zur Frage der Lebensqualität bei Studienteilnehmern mit großen Schmerzen und schlechter Lebensqualität zu Untersuchungsbeginn hohe Entlastungsbeträge zu ermitteln, das heißt, Patienten die wegen Bettlägerigkeit oder körperlicher Behinderung eine starke Minderung der körperlichen Aktivität zu Studienbeginn beklagten, profitierten enorm von der Therapie der Osteoporose und der Schmerztherapie. Schmerzreduktion fördert die Möglichkeit zu körperlicher

Mobilität, reduziert die Sturzneigung und verbessert somit die Lebensqualität. Die Verknüpfung von Immobilität, Frakturen, Schmerzentwicklung und Lebensqualität diente Lips/Cooper et al. auch zur Validierung des in vorliegender Arbeit genutzten Lebensqualitätsfragebogens der Europäischen Osteoporosestiftung Qualeffo-41 (69). In Ergänzung zum Ergebnis dieser Studie zitierten Grossman und MacLean ein signifikant reduziertes Schenkelhalsfrakturrisiko bei Personen, die in der Vergangenheit körperlich aktiv waren (47), Cummings et al. berichteten über eine Frakturrisikoreduktion durch Übungen um 30% (31). Wegen dieses bekannten Zusammenhangs wurde allen Probanden dieser Studie initial Osteoporosesport für ein halbes Jahr mit der Option der Verlängerung verordnet. Die große Quote derer, die sechs Monate daran partizipierten (110 von 117) deutete auf eine positive Beeinflussung der Lebensqualität im Sinne des Gewinns an Mobilität hin.

Die Erhebung des Einflusses von Untergewicht oder ungewollter Gewichtsabnahme bewies den Zusammenhang zu höherem Schmerzempfinden und einer geringeren Lebensqualität. Die Assoziation von einem Bodymaßindex kleiner 20 und einem Osteoporoserisiko ist hinreichend mit Literaturbeispielen untermauert (91,108,125). Eine Metaanalyse von De Laet et al. belegt den nahezu zweifachen Anstieg des Schenkelhalsfrakturrisikos bei einem BMI von 20 kg/m² (34). Ein niedriger BMI beschreibt ein wichtiges Risiko für alle Frakturen, unabhängig von Alter und Geschlecht, aber abhängig von der Knochendichte. Die Signifikanz des BMI als Risikofaktor variiert mit dem Niveau der Knochendichte. Seine Validierung auf internationaler Basis erlaubt den Einsatz dieses Risikofaktors in case-finding-Strategien (34,57). In Übereinstimmung mit dieser Arbeit können auch in der Literatur keine Wechselwirkungen zwischen mangelnder Kalziumzufuhr oder Vitamin-D3-Mangel und Schmerz bzw. Lebensqualität nachgewiesen werden (56).

Der eigene Fragebogen II erfüllte den Zweck der Erfassung von Nebenwirkungen aus der medikamentösen Basis- und Schmerztherapie sowie der Abbruchrate im Osteoporosesport.

Die Negativselektion von Patientinnen mit gastrointestinalen Problemen scheint verantwortlich für die geringe Nebenwirkungsrate zu sein, sodass weder ein im Vorfeld diskutierter prophylaktischer Einsatz von Magenschutzstoffen retrospektiv sinnvoll erscheint, noch deren Einsatz unter der Therapie innerhalb des 6-Monats-Beobachtungszeitraumes notwendig wurde. Die in der Literatur ermittelten 2-10%

gastrointestinale Beschwerden bei Bisphosphonateinnahme verteilten sich in großen placebokontrollierten Studien jedoch gleich häufig unter Verum und Placebo (14). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit behaupten die Autoren, dass vereinzelt berichtete Entzündungen und Ulzerationen bei Einhaltung der Einnahmевorschriften vermieden werden könnten (14).

Den NSAR wird in der Literatur eine gastrointestinale Nebenwirkungsrate von ca. 10% der Behandelten bescheinigt (22). Dies konnte unter den oben genannten Ausschlusskriterien in unserer Arbeit unter 1800 mg Ibuprofen/d nicht beobachtet werden.

Die Nebenwirkungen unter adjuvanter Schmerztherapie mittels einem schwachen Opioid, hier dem Tramadol, decken sich jedoch mit den Literaturangaben (53).

4.4.2 Visuelle Analogskala

Die Auswertung der Ergebnisse aus der Visuellen Analogskala untermauerte in eindeutigen Zahlen die Notwendigkeit des gezielten Analgetika-Einsatzes, um Schmerzen bei Osteoporosepatienten signifikant zu senken (16,18). Eine Schmerzreduktion allein durch die Basistherapie der Osteoporose konnte für die Kontrollgruppe in der VAS nicht nachgewiesen werden, so dass die erste Arbeitshypothese, Basistherapie wirke mittels Bisphosphonaten, Calcium und Vitamin D3 bereits im Sinne einer Schmerztherapie, nicht bestätigt werden konnte. Es reicht also nicht nur den Knochenabbau zu stoppen und zu versuchen, neue Knochenstrukturen aufzubauen, sondern der Schmerz selbst muss therapiert werden (16,104). Besonderes Gewicht hat die Aussage, dass der Osteoporoseschmerz nicht an den Nachweis einer Wirbelkörperfraktur (klinisch oder auch morphometrisch) gekoppelt ist (18). Bianchi et al ermittelten in nur 66% der Osteoporosepatientinnen mit Fraktur und in 41% ohne nachweisbare Fraktur chronische Schmerzen (18). In der zu diskutierenden Arbeit gaben alle teilnehmenden Probanden Schmerzen unterschiedlicher Intensität an. Es blieb sowohl die Frage offen, inwieweit Störungen der Mikroarchitektur des Knochens schon schmerzauslösend sind, bevor die Fraktur röntgenologisch sichtbar wird, als auch die Frage der nicht ausreichenden Differenzierung bei Multimorbidität der Patienten, besonders in der Unterscheidung von Osteoarthritis und Osteoporose. Neben der Suche nach besser auflösenden bildgebenden Verfahren, zum Beispiel MRT oder Ultraschall, müsste die These

überprüft werden, ob eine Osteoporose ohne Fraktur wirklich schmerzfrei sein kann, obwohl andere Arbeiten davon ausgehen, dass die Osteoporose bis zum Auftreten von Frakturen asymptomatisch verläuft (16).

Zur medikamentösen Schmerztherapie der primären Osteoporose scheint ein nichtsteroidales Antirheumatikum am besten geeignet zu sein, in dieser Arbeit vertreten durch den Wirkstoff Ibuprofen. Schon deskriptiv zeigte sich, dass diese Therapiegruppe den größten Mittelwert-Abnahmebetrag bei der Schmerzbewertung der Probanden selbst mittels Visueller Analogskala hatte. Statistisch fiel der Unterschied von Ibuprofen als Nichtsteroidales Antirheumatikum zu Tramadol als Opioid in der VAS allerdings nur tendenziell aus, sodass die zweite Fragestellung dieser Arbeit, welche Analgetika-Gruppe effektiver in der adjuvanten Schmerztherapie bei Osteoporose ist, periphere Schmerztherapie/ NSAR in der Studie repräsentiert durch Ibuprofen oder zentrale Schmerztherapie/ Opiode, vertreten durch Tramadol, nur anhand der Werte aus der VAS nicht statistisch gesichert beantwortet werden konnte. Obwohl die starke Wirksamkeit beider Behandlungsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe klar belegt werden konnte, stellt sich gerade in der Medizin die Frage nach der Stärke des Nutzens, d.h., lohnt der Einsatz einer prinzipiell wirksamen Therapie in der Praxis, ist die Größe des Effektes ausreichend, um den Aufwand und die Kosten zu rechtfertigen? Dies konnte durch die Ermittlung der Effektstärke d , welche im Gegensatz zum Signifikanztest von der Zahl der Probanden unabhängig ist, beantwortet werden. In der Literatur (19) gilt ein $d=0,5$ als mittel hoher Wert der praktischen Signifikanz, in Wert von $d=0,8$ als hoch. Der für den Wirkstoff Ibuprofen erzielte Wert $d=1,878$ ist ein Beweis für dessen praktische Wirksamkeit in der Schmerztherapie der Osteoporose. Unter Hinzunahme der Effektstärke zur Frage des Kosten-Nutzen-Effektes sind sowohl die Ibuprofen- als auch die Tramadolgruppe hochsignifikant, da auch der d -Wert für die Effektstärke zwischen Tramadol und der Kontrollgruppe mit $d=1,37$ positiv ausfällt. Es finden sich in der Literatur keine Arbeiten zu Ibuprofen und Tramadol als einzelne Therapeutika in der Schmerztherapie der Osteoporose, sondern nur wiederholt die Hinweise auf das WHO-Stufenschema (15,16,33,96).

4.4.3 IOF-Qualeffo-41-Fragebogen

Vergleicht man das Ausgangsniveau in unserer Studie insgesamt, ist die Lebensqualität der Osteoporosepatienten niedriger als in der Gesamtbevölkerung. Dies entspricht in der Aussage auch anderen Arbeiten zur Frage der Lebensqualität von Osteoporosepatienten bzw. gesunden Vergleichsgruppen (69,73). Hier liegt der Wert der Reduktion von Lebensqualität in Vergleichsgruppen bei 11,4%. (18,49).

Da schon durch die Altersgebundenheit der Osteoporose selten Osteoporosepatienten ohne degenerative Begleiterkrankungen gefunden werden, sind die Ergebnisse kritisch auf die Erkrankung isoliert zu betrachten.

Der Gesamtscore zeigt die signifikante Verbesserung der Lebensqualität sowohl durch adjuvante Schmerztherapie an sich als auch im Vergleich der Schmerztherapie- Gruppen untereinander mit der signifikant günstigeren Beeinflussung der Lebensqualität durch Ibuprofen im Vergleich zu Tramadol. Somit konnte die dritte Arbeitshypothese: „Führt eine adäquate Schmerztherapie bei Patienten mit primärer Osteoporose zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität?“ durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Dieses Ergebnis spricht jedoch nicht nur für die Schmerztherapie der Osteoporose allein sondern deckt die vielfach zitierte ineffektive und inadäquate Therapie des chronischen Schmerzes auf (62,89,134).

Laut Autoren sollte der verwendete IOF-Qualeffo-41-Lebensqualitätsfragebogen in seiner Gesamtheit betrachtet werden (68,69,70). Trotzdem wurde in dieser Arbeit die sehr prägnante Frage 31 „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ als eine Kernfrage isoliert ausgewertet, auch, um der Bedeutung der Osteoporose in ihrer täglichen Beeinflussung der Lebensqualität des einzelnen Betroffenen besonders deutlich Rechnung zu tragen. Schon an diesem Einzelpunkt zeigte sich, dass sowohl adjuvante Schmerztherapie an sich signifikant die augenblickliche Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, als auch die Signifikanz innerhalb der Therapiegruppen mit der besseren Wirksamkeit des Ibuprofen im Vergleich zum Tramadol (Abbildung 2). Falch, Bentzen und Dahl verglichen den Maximalschmerz der letzten Woche an 100 postmenopausalen Frauen mit niedriger Knochenmasse und vertebralem Frakturen sowohl über VAS als auch an 20 Patienten über den IOF-Qualeffo-41-Score. Die

Patienten boten einen schlechten Score in allen Domänen mit Ausnahme der mentalen Domäne (39).

Die Auswertung des Gesamtscores des IOF-Qualeffo-41-Fragebogens in vorliegender Arbeit zeigte in seiner Erstausswertung das Problem des geringeren Schmerz-Ausgangswertes in der Kontrollgruppe, sodass der Prozentsatz mit 42% in der Ibuprofen-Gruppe am höchsten ausfiel, gefolgt von Tramadol mit 38% und der Kontrollgruppe mit 35%. Deshalb wurde in der Auswertung eine Differenzbetrachtung nötig. Aus Tabelle 8 und Abbildung 3 ergab sich mit 7% Belastungsrückgang die höchste Effektivität der Schmerztherapie mittels Ibuprofen, mit einer Effektstärke von über $d=1$. Tabelle 9 dokumentiert die signifikant deutlichere Senkung im Belastungsgrad der Lebensqualität im Vergleich sowohl der Therapiegruppen zugunsten des Ibuprofen als auch zwischen Tramadol und Kontrollgruppe zugunsten des Tramadol. Somit kann davon ausgegangen werden, dass beide Behandlungsoptionen der Schmerztherapie gut geeignet sind, die Lebensqualität der Patienten mit primärer Osteoporose zu erhöhen. Betrachtet man die Ergebnisse der t-Tests für abhängige Stichproben der IOF-41(1) und IOF-41(2) Mittelwerte, ergab sich ein signifikanter Abnahmebetrag sowohl in der Tramadol-Gruppe als auch in der Basisgruppe, der höchste aber in der Ibuprofen-therapierten Gruppe. Es fanden sich in der Literatur keine Arbeiten, die einen Einzelvergleich von Ibuprofen oder Tramadol zum Inhalt haben. Die Kombinationstherapie wurde mehrfach empfohlen, jedoch ihre Wirksamkeit durch Studien nicht untermauert (16,50). Die National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases empfahlen im März 2005 Ibuprofen neben Aspirin und Acetaminophen als das sicherste verfügbare Schmerzmittel, jedoch auch mit Hinweis auf gastrointestinale Komplikationsmöglichkeiten. Opiate wurden nur für die Kurzzeittherapie empfohlen (89). Arbeiten zur Lebensqualität beziehen sich häufig vordergründig auf die akute oder stattgehabte pathologische Fraktur, nicht jedoch auf eine konkrete Schmerztherapie (21,49). Auch Alekna et al. nutzten den IOF-Qualeffo-41-Fragebogen nur zur differenzierten Betrachtung der Lebensqualität zwischen 120 postmenopausalen Frauen, je 40 ohne Osteoporose als Kontrollgruppe, 40 Patientinnen mit Osteoporose, aber ohne Wirbelkörperfraktur und 40 Probandinnen mit subklinischer Wirbelkörperfraktur (4). Obwohl beide Arbeiten vom Studiumumfang vergleichbar sind, fanden Alekna et al. keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Frauen mit subklinischen vertebrealen Frakturen und der

Kontrollgruppe, sondern nur in den Unterdomänen Schmerz und Soziale Funktion. Wirkstoffempfehlungen zu einer Schmerztherapie wurden nicht ausgesprochen (4). (Rücken-)schmerzen durch Osteoporose mit zunehmender Schmerzintensität bedeuten laut Keiner und Schäfer eine Abnahme der krankheitsspezifischen Lebensqualität, d.h. höhere IOF-Qualeffo-41-Score-Werte. In ihrer Arbeit konnte die Schmerzintensität nach 12 Monaten Betreuung nicht gebessert werden, was nach eigener Einschätzung auch an der insuffizienten analgetischen Therapie lag. Die Autoren fordern eine leitliniengerechte Schmerzmedikation, spätestens ab einer Schmerzintensität von 3 in der VAS (Therapieinterventionsgrenze), da unbehandelter Schmerz ein erhebliches Progressionsrisiko für die Osteoporose darstellte (62). Zusammenfassend muss angemerkt werden, dass, obwohl die Lebensqualität als sekundäre Outcome-Variable immer bedeutsamer in der Beurteilung medizinischer Interventionen neben den traditionellen biologischen und physiologischen Outcome-Parametern wird, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein mehrdimensionales Konstrukt aus physischem und psychischem Wohlbefinden, Alltagsfunktionsfähigkeit und sozialer Einbindung, als Begriff theoretisch breit diskutiert, aber empirisch kaum überprüft wurde (106).

4.4.3.1 Domänen des IOF-Qualeffo-41-Fragebogens

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der Eruierung des Schmerzverlaufes mittels Visueller Analogskala erreichten auch in der Domäne Schmerz des IOF-Qualeffo-41-Fragebogens alle drei Gruppen signifikante Unterschiede in ihren Mittelwerten, allerdings nur in dieser Domäne. Die Differenzen in den Bereichen der Alltagsaktivitäten, Haushaltsaktivitäten, Bewegung und Freizeit, soziale Aktivitäten wurden für die Therapiegruppe mit dem Tramadol-Wirkstoff nicht signifikant. Hier fanden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Aussagen. Schmerzreduktion wurde nicht immer begleitet von einer Verbesserung der Lebensqualität (84) bzw. eine signifikante Schmerzreduktion in der VAS konnte im Lebensqualitätsscore, hier im SF-36, nur deskriptiv, nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden (137). Allerdings waren in der letztgenannten Studie von Tse, Pun und Benzie zugleich die Beobachtungszeiträume mit sechs Wochen sehr kurz angesetzt (137). Der deutlich längere sechsmonatige Beobachtungszeitraum der eigenen Studie war somit besser geeignet, signifikante Ergebnisse hervorzubringen.

Im Bereich Stimmung konnte nur ein Unterschied zwischen Ibuprofen und der Kontrollgruppe belegt werden. Im Bereich Gefühlte Gesundheit ergaben sich keine Signifikanzen. Diese Aussage deckte sich mit den Ergebnissen von Bianchi et al. zur Lebensqualität bei postmenopausalen Frauen. Sie kamen in ihrer Arbeit gleichermaßen zu dem Schluss, dass die Stimmung nicht durch die Krankheit an sich beeinflusst wird, unabhängig vom Nachweis abgelaufener Frakturen. Die Autoren betonten, dass physische Zwänge und nicht mentale Beeinträchtigung die Reduktion physischer Möglichkeiten, sozialer Aktivitäten, der Selbständigkeit und Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit bewirkten (18). So wird die Einschätzung der Lebensqualität zum wichtigen Indikator für die Effektivität der Behandlung und die allgemeine Gesundheitssituation (75).

4.4.3.2 Interkorrelationen zwischen Differenzen der Bereichsscores und den VAS-Differenzen

Je höher der Abnahmebetrag des Schmerzes in der VAS nach sechsmonatiger Schmerztherapie war, d.h. je höher die Differenz der VAS zwischen zweitem und erstem Messzeitpunkt ausfiel, desto höher sollte auch die Differenz zwischen der zweiten und ersten Messung im Score des jeweiligen Bereiches des IOF-Qualeffo-41 ausfallen, wenn die Hypothese richtig ist, dass VAS-Messung und IOF-41-Scores gleichsinnig miteinander zu tun haben. Nahezu alle Korrelationen waren auf dem 5%-Fehlerniveau positiv, viele sogar auf dem 1%-Fehlerniveau. Einzig die Korrelation zwischen dem VAS-Differenzscore und dem Unterbereich Freizeit und soziale Aktivitäten fiel nicht signifikant, aber in der Tendenz richtig aus. Somit haben die in der VAS angegebenen Schmerzintensitäten nicht nur mit dem IOF-Qualeffo-41-Score als ganzem – immerhin in einer Korrelationshöhe von $r=0,42$ einen engen Zusammenhang, sondern auch mit seinen Unterbereichen. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass sowohl die Schmerzempfindung, gemessen in der VAS als auch die einzelnen, teilweise sehr verhaltens- und praxisnahen Inhalte des IOF-Qualeffo-41-Score einen engen Zusammenhang aufweisen.

Die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit bestätigen sowohl Ibuprofen als auch Tramadol eine gute analgetische Potenz bei Osteoporosepatienten, wenn diese gleichzeitig eine leitliniengerechte, adäquate Basistherapie mittels Bisphosphonat, Calcium und Vitamin D3 erhalten. Nichtsteroidale Antirheumatika (Ibuprofen) scheinen hierbei wirkungsvoller zu sein als Opioide (Tramadol). Eine breite Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse in der Praxis wäre für die Erhöhung der Lebensqualität schmerzbelasteter Osteoporosepatienten wünschenswert. Patienten mit höherer Lebensqualität sind unabhängiger von Pflegeleistungen dritter, was sowohl dem Einzelnen als auch der Gesellschaft hohe immaterielle und finanzielle Gewinne brächte.

4.5 Ausblick:

Medikamentöse Schmerztherapie kann und darf nicht die alleinige Säule der Schmerztherapie bei Osteoporosepatienten sein. Patientenaufklärung, psychosoziale Unterstützung und Bewegung sind mindestens genauso wichtig. Eine initiale suffiziente medikamentöse Schmerzreduktion kann Sekundärfolgen wie Verspannungen und Verkürzungen von Sehnen und Muskeln, Muskelabbau, Schonhaltungen und der daraus resultierenden Gangunsicherheit und Sturzneigung minimieren. Sie bildet damit die Voraussetzung für eine Steigerung der Lebensqualität der betroffenen Osteoporosepatienten, für den Erhalt der Selbständigkeit und somit die Vermeidung oder zumindest Verringerung von Pflegebedürftigkeit. Noch vor 30 Jahren gab es keine Osteoporosetherapie. Die Forschung hat einfache, nichtinvasive Diagnostikverfahren und suffiziente Therapiemöglichkeiten eröffnet. Frakturrisiken können gesenkt werden. Innerhalb der Schmerztherapieforschung werden neue selektivere analgetisch wirksame Substanzen entwickelt, die versuchen, unerwünschte Wirkstoffnebenwirkungen und -interaktionen immer weiter zu minimieren. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Therapierbarkeit der häufig älteren und multimorbiden Osteoporosepatienten. Vielleicht wird die Therapie der Osteoporose in ihrer Gesamtheit nie in der Lage sein, den Einfluss der Erkrankung auf die empfundene Lebensqualität ganz zu eliminieren, wohl aber zu einer deutlichen Lebensverbesserung eines jeden Betroffenen führen. Idealer als jede Form der Schmerztherapie sind rechtzeitige Aufklärung der betroffenen Patienten, das Erkennen von Risiken und deren Überwachung bzw.

frühe Therapie vor dem Auftreten von dauerhaften schmerzhaften Veränderungen oder Frakturen.

5. Zusammenfassung:

Die vorliegende prospektive, pseudorandomisierte Studie vergleicht sowohl die Schmerzreduktion als auch die Verbesserung der Lebensqualität von 117 Patientinnen mit primärer Osteoporose unter Basistherapie mit Alendronat, Calcium und Vitamin D3 unter zusätzlicher Gabe eines Schmerzmedikamentes der NSAR bzw. Opioide (Ibuprofen bzw. Tramadol) gegenüber der alleinigen Basistherapie über den Zeitraum von sechs Monaten. Hierzu erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Gruppen mit je 39 Probanden: Gruppe 1: Ibuprofen, Gruppe 2: Tramadol und Gruppe 3: Kontrolle.

Messinstrumente waren ein eigener Fragebogen mit inkludierter Visueller Analogskala (VAS), der IOF-Qualeffo-41-Fragebogen (IOF-41) und der DVO-REKO-Osteoporose-Risiko-Fragebogen. Zusätzlich wurden die Ergebnisse einer klinischen Untersuchung mit inkludiertem Aufsteh- und Tandemtest, einer Knochendichtemessung mittels QCT, Röntgenaufnahmen von BWS und LWS und ein Laborscreening ausgewertet.

Ergebnisse:

In der VAS-Differenz bestätigte sich eine signifikante Schmerzreduktion sowohl unter Ibuprofen als auch Tramadol gegenüber der Kontrollgruppe auf dem $p < 0,01$ -Signifikanzniveau, der Unterschied zwischen den Therapiegruppen Ibuprofen und Tramadol lag auf dem $p = 0,05$ -Niveau. Die Effektstärke für Ibuprofen vs. Kontrollgruppe betrug $d = 1,88$ und für Tramadol vs. Kontrollgruppe $d = 1,37$. Der t-Test für abhängige Stichproben zum Schmerzabnahmebetrag VAS 2/1 ergab den deutlichsten Wert innerhalb der Ibuprofengruppe mit $N = 39$, $t = 14,18$ ($df = 38; p < 0,01$), gefolgt von der Tramadolgruppe mit $N = 39$, $t = 11,13$ ($df = 38; p < 0,01$) und dem nicht mehr signifikanten Unterschied in der Kontrollgruppe bei $N = 39$, $t = 9,90$ ($df = 38; p < 0,37$).

Im Bereich der Lebensqualität, gemessen mittels IOF-Qualeffo-41-Score, verbesserten sich unter sechsmonatiger Therapie die Werte sowohl in der Ibuprofen-, als auch in der Tramadol- und der Kontrollgruppe.

In der Differenz der IOF-Qualeffo-41-Score-Prozentsätze unterschieden sich alle drei Gruppen auf dem 1%-Fehlerniveau. Obwohl die Problembelastung sowohl der Ibuprofen- vs. Kontrollgruppe, als auch der Tramadol- vs. Kontrollgruppe unter der jeweiligen Therapie sank, bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Experimentalgruppen zugunsten des Ibuprofen. Der t-Test für abhängige Stichproben erbrachte für die Differenzbeträge aus IOF-Qualeffo-41-Score 2/1 in der Ibuprofengruppe bei Mittelwerten von 48,9 gegenüber 41,6 mit $N=39$, $t=9,92$ ($df=38$; $p<0.01$) wieder den höchsten Betrag, aber mit Mittelwerten von 41,31 gegenüber 38,06 in der Tramadolgruppe mit $N=39$, $t=6,43$ ($df=38$; $p<0.05$) und in der Kontrollgruppe Mittelwerten von 35,81 gegenüber 35,24 $N=39$; $t=$ ($df=38$; $p<0.05$) in allen drei Gruppen noch einen statistisch gesicherten Abnahmebetrag.

Im Gesamt-IOF-Qualeffo-41-Score betrug der Rückgang der Belastung in der Ibuprofengruppe 7%, die Effektstärke lag bei $d=1$ für Ibuprofen vs. Kontrollgruppe. Die Werte der wegen ihrer zentralen Bedeutung separierten Frage 31 nach der Lebensqualität der letzten Woche verbesserten sich für Ibuprofen- vs. Kontrollgruppe signifikant auf dem $p<0,01$ -Niveau und auf dem $p<0,05$ -Niveau für Tramadol vs. Kontrolle. Unter den Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied von Ibuprofen zu Tramadol.

Die jeweils drei Variablen aus der Visuellen Analogskala und dem IOF-Qualeffo-41-Score, gebildet aus dem ersten (VAS 1/IOF-41(1)), dem zweiten Messzeitpunkt [VAS 2/IOF-41(2)] und der Differenz aus zweitem und erstem Messzeitpunkt VAS-Diff/IOF-41-Diff) hatten folgende Zusammenhänge zu den Aussagen aus dem Risikofragebogen: Die Abnahme der Körpergröße korreliert mit höherem Schmerzempfinden zu Untersuchungsbeginn in VAS 1 ($r=0,20$; $p<0.05$), nach sechs Monaten Therapie (VAS 2): ($r=0,23$; $p<0.01$), zu IOF-41(1) ($r=0,18$; $p<0.05$) und zu IOF-41(2) ($r=0,19$; $p<0.05$). Anhaltende Rückenschmerzen korrelierten mit höherem Schmerz in VAS 1 ($r=0,21$; $p<0.05$) und in der VAS-Diff ($r=0,18$; $p<0.05$) sowie schlechterer Lebensqualität in IOF-41(1) ($r=0,37$; $p<0.01$), IOF-41(2) ($r=0,34$; $p<0.01$) und IOF-41-Diff ($r=-0.21$; $p<0.05$). Sturzneigung korreliert nur mit IOF-41(1) ($r=0,16$; $p<0.05$) und IOF-41(2) ($r=0,17$; $p<0.05$). Bagatellfrakturen haben einen Zusammenhang zu VAS 2 ($r=0,18$; $p<0.05$), IOF-41(1) ($r=0,25$; $p<0.01$) und IOF-41(2)

($r=0,25;p<0.01$). Untergewicht hat eine höhere Schmerzempfindung zu Studienbeginn: VAS 1($r=0,16;p<0.05$) und nach Therapie VAS 2 ($r=0,36;p<0.01$) zur Folge, sowie eine schlechtere Lebensqualität in IOF-41(1) ($r=0,20;p<0.05$) und in IOF-41(2) ($r=0,25;p<0.05$).

Immobilität korreliert mit VAS 1 ($r=0,27;p<0.01$), VAS 2 ($r=0,17;p<0.05$) IOF-41(1) ($r=0,38;p<0.01$), IOF-41(2) ($r=0,32;p<0.01$) und mit IOF-41-Diff ($r=-0,32;p<0.01$).

Der Aufstehtest zeigte einen signifikanten Zusammenhang zu VAS 1 ($r=0,26;p<0.01$), VAS-Diff ($r=0,19;p<0.05$), IOF-41(1) ($r=-0,37;p<0.01$), IOF-41(2) ($r=-0,36;p<0.01$) und IOF-41-Diff ($r=0,17;p<0.05$). Der Tandemtest ergab signifikante Ergebnisse in Korrelation zu VAS 1 ($r=-0,21;p<0.05$), zu IOF-41(1) ($r=-0,35;p<0.01$), zu IOF-41(2) ($r=-0,35;p<0.01$) sowie zu IOF-41-Diff ($r=0,18;p<0.05$). Diese Ergebnisse demonstrieren eine enge Korrelation zwischen den im Osteoporose-Risikofragebogen erhobenen Faktoren und deren Einfluss auf die Schmerzintensität und Lebensqualität. Die Interkorrelationen zwischen den Differenzen der Bereichsscores des IOF-Qualeffo-41-Fragebogens und der VAS fallen in allen Domänen mit Ausnahme E: Freizeit/soziale Aktivitäten positiv auf dem 5%-Fehlerniveau aus.

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der VAS und dem IOF-Qualeffo-41-Score und eine stimmige Validierung der Variablen zueinander über die Kernaussage hinaus. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten von einer zusätzlichen Schmerztherapie profitieren, wobei NSAR stärker als Opioide wirksam sind.

Für die Praxis gilt es die Aufmerksamkeit für Osteoporosepatienten nicht nur auf eine suffiziente, rechtzeitige und ausreichende Basistherapie zu lenken, sondern parallel zum Grad der Schmerzausprägung sofort analgetisch zu therapieren, zusätzlich zu schneller Mobilisation, Stabilisierung, Rehabilitation und Physiotherapie. Hierzu scheinen NSAR besser geeignet zu sein als Opioide.

6. Verzeichnisse und Erklärungen

6.1 Literaturverzeichnis

1. Abendroth K. Modellprojekt Osteoporose des REKO in Sachsen und Thüringen. *MedReport* 2000;2(24):4.
2. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2002;3:11.
3. Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int.* 2003;14(11):895-904.
4. Alekna V, Tamulaitiene M, Butenaite V. The impact of subclinical vertebral fractures on health-related quality of life in women with osteoporosis. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(9):744-50.
5. Amin S, Felson DT. Osteoporosis in men. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(1):19-47
6. Aranha LL, Miron Canelo JA, Alonso Sardon M, Del Pino Montes J, Saenz Gonzalez MC. Health-related quality of life in Spanish women with osteoporosis: *Rev Saude Publica.* 2006 ;40(2):298-303.
7. Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130(3):364-70.
8. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
9. Badia X, Diez-Pérez A, Alvarez-Sanz C, et al. The Spanish GRECO Study Group. Measuring quality of life in women with vertebral fractures due to osteoporosis: a comparison of the OQLQ and Qualeffo. *Qual Life Res.* 2001;10:307–317.
10. Badia X, Prieto L, Roset M, Diez-Pérez A, Herdamm M. Development of a short osteoporosis quality of life questionnaire by equating items from two existing instruments. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:32–40.
11. Bahl S, Coates PS, Greenspan SL. The management of osteoporosis following hip fracture: have we improved our care? *Osteoporos Int.* 2003;14(11):884-8.
12. Bailey CE, Stewart JT, McElroy RA. Ibuprofen-induced lithium toxicity. *South Med J.* 1989;82(9):1197.
13. Bartl R, Bartl C, Mutschler W. Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Strategie für eine effiziente Prävention von Folgefrakturen. *Unfallchirurg* 2003; 106:526-41.
14. Bartl R, Bartl C. Osteoporose-Manual. Diagnostik, Prävention und Therapie. Berlin: Springer, 2004.
15. Baum E, Dören M, Hadji P, et al. DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen 2003. <http://www.lutherhaus.de/osteoleitlinien-dvo/index.php>
16. Bernecker PM. Medikamentöse Schmerztherapie bei Osteoporose. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2000;7(2):7-10.

17. Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie e.V (Hrsg.): Weissbuch Osteoporose. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose zur Vermeidung osteoporotischer Folgefrakturen. Berlin 2004.
18. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, Ortolani S, Radaelli G, Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:78.
19. Bortz J, Lienert GA. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2003.
20. Braun J, Sieper J. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Orthopade*. 2001; 30(7):444-50.
21. Brenneman SK, Barrett-Connor E, Sajjan S, Markson LE, Siris ES. Impact of recent fracture on health-related quality of life in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2006;21(6):809-16.
22. Brune K, Beck WS. Nichtopioidanalgetika (antipyretische Analgetika und andere) In: Zens M, Jurna I. Hrsg. Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.1993.
23. Chen YT, Miller PD, Barrett-Connor E, Weiss TW, Sajjan SG, Siris ES. An approach for identifying postmenopausal women age 50-64 years at increased short-term risk for osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2007;18:1287-96.
24. Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2004;15:113–119.
25. Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin: Potential for Attenuation of the Anti-Platelet Effect of Aspirin. Food and Drug Administration, Science Paper: September 8, 2006.
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ibuprofen/science_paper.htm.
26. Conzelmann M. Ursachen von Knochenbrüchen im Alter. *MedReport* 2005;5:7.
27. Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metametabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington, DC: The American Society for Bone and Mineral Research; 2003:307-13.
28. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007;18:1023-1031.
29. Cramer JA, Lynch NO, Gaudin AF, Walker M, Cowell W. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther*. 2006;28(10):1686-94.
30. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002;23(4):570-8.
31. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359:1761-7.
32. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995;332:767-73.
33. Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr,

2006. URL: http://www.lutherhaus-essen.de/osteo//leitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf.
34. De Laet C, Kanis JA, Oden A et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a metaanalysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330-8.
 35. Dhillon V, Hurst N, Hannan J, Nuki G. Association of low general health status, measured prospectively by Euroqol EQ5D, with osteoporosis, independent of a history of prior fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16(5):483-9.
 36. *Dt.Äztebl.*2004;101:28-29:C1663 und 1990; 87:40:C1817.
 37. EMEA/62838/2005: Public statement European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors/ BfArM Pressemitteilungen 13/2005.
 38. Fahrleitner-Pammer A. Transplantationsosteopathie. *MedReport* 2005;5(29):8.
 39. Falch JA, Bentzen H, Dahl AA. Pain, functional level and emotional problems of women with osteoporosis and vertebral fractures *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2003;123(23):3355-7.
 40. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):2175-9.
 41. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(5):453-68.
 42. Franke J, Minne HW, Pfeifer M. Einteilung zur Bewertung der Behinderung bei Osteoporose. *Med. Sach.* 2002;6:213-14.
 43. Gajic-Veljanoski O, Sebaldt RJ, Davis AM, et al. Age and drug therapy are key prognostic factors for first clinical fracture in patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1091-100.
 44. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):577-82.
 45. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-48.
 46. Goebel H. Frauen leiden anders. Pressemitteilung 8.8.2006. <http://www.aerztinnenbund.de/Schmerz-Geschlechtsspezifik/gefördert.561.0.2.html>
 47. Grossman JM, MacLean CH. Quality indicators for the management of osteoporosis in vulnerable elders. *Ann Intern Med.* 2001;135:722-30.
 48. Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 1999;9(6):508-15.
 49. Hallberg I, Rosenquist AM, Kartous L, Lofman O, Wahlstrom O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2004;15(10):834-41.
 50. Handlungsleitlinie Osteoporose aus Empfehlungen zur Prävention und Therapie der Osteoporose Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, Sonderheft, 1. Auflage, Februar 2003.
 51. Hildebrandt J. Status Quo der Schmerztherapie - Die Versorgung von Schmerzpatienten durch den Anästhesisten. *Kliniker* 2005;34:299-305.
 52. IGOST. Stellungnahme zum Leitlinienentwurf 2006. www.lutherhaus.de/osteo/leitlin.../lesen.php?guestbook_ID.
 53. Jage J, Jurna I. Opioidanalgetika. In: Zens M, Jurna I. Hrsg. *Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung.* Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.1993.

54. Jakob F, Marin F, Martin-Mola E, et al. Characterization of patients with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *QJM*. 2006;99(8):531-43.
55. Jurna I. Zentrale Schmerzdämpfung durch peripher wirkende Analgetika. *Der Schmerz*. 1992;6:61-66.
56. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):799-804.
57. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):155-62.
58. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. 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*. 2007;18(8):1033-46.
59. Kaplan RJ, Vo AN, Stitik TP, Kamen LB, Bitar AA, Shih VC. Rehabilitation of orthopedic and rheumatologic disorders. 1. Osteoporosis assessment, treatment, and rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:40-7.
60. Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, et al. Whom to treat? The contribution of vertebral X-rays to risk-based algorithms for fracture prediction. Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2006;17(9):1369-81.
61. Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, et al. EPOS Study Group. When should the doctor order a spine X-ray? Identifying vertebral fractures for osteoporosis care: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*. 2004;19(12):1982-93.
62. Keiner D, Schäfer M. Pharmazeutische Betreuung: Effektbewertung auf die Lebensqualität von Osteoporose-Patienten. *Pharm. Ztg*. 2006;151(3):35-42.
63. Kessenich CR, Guyatt GH, Rosen CJ. Health-related quality of life and participation in osteoporosis clinical trials. *Calcif Tissue Int*. 1998;62(3):189-92.
64. Kotz K, Deleger S, Cohen R, Kamigaki A, Kurata J. Osteoporosis and health-related quality-of-life outcomes in the Alameda County Study population. *Prev Chronic Dis*. 2004;1(1):A05.
65. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet*. 1991;337:85-9.
66. Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, et al. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1997;12(4):663-75.
67. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001; 285(3):320-3.
68. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et al. Quality of life as outcome in the treatment of osteoporosis: the development of a questionnaire for quality of life by the European Foundation for Osteoporosis. *Osteopor Int*. 1997;7:36-38.
69. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). *Osteopor Int*. 1999;10:150-160.
70. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16:447-455.

71. Liu-Ambrose T, Eng JJ, Khan KM, Mallinson A, Carter ND, McKay HA. The influence of back pain on balance and functional mobility in 65- to 75-year-old women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2002;13(11):868-73.
72. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2006;17(6):922-8.
73. Löffel C. Einfluss physikalischer Therapiemaßnahmen auf die Lebensqualität von Patienten mit Osteoporose, Dissertation, 2004.
74. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, et al. European Prospective Osteoporosis Study Group. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone* 2003;33(4):505-13.
75. Marcinkowska M, Wawrzyniak A, Horst-Sikorska W, Burchardt W. Quality of life in patients with hip bone fractures. *Pol Merkur Lekarski* 2006;21(121):44-9.
76. Marquis P, Cialdella P, De la Loge C. Development and validation of a specific quality of life modulus for post-menopausal women with osteoporosis: the QUALIOST. *Qual Life Res.* 2001;10:555-566.
77. Minne HW, et al. Osteoporose. *Der Internist* 2001;11:1430-1452.
78. Minne HW, Polläne W, Pfeifer M. Bad Pyrmonter Osteoporosealphabet. *Orthoprof* 2004;2:10-21.
79. Mirovsky Y. Guidelines for the prevention of low back pain. *Harefuah.* 2007; 146(4):272-3, 318.
80. Müller P, Simon B. Gastrointestinale Verträglichkeit von Bisphosphonaten. *Kliniker* 2003;32:9.
81. Murrell P, Todd CJ, Martin A, Walton J, Lips P, Reeve J. Working Party for Quality of Life of the International Osteoporosis Foundation. Postal administration compared with nurse-supported administration of the QUALEFFO-41 in a population sample: comparison of results and assessment of psychometric properties. *Osteoporos Int.* 2001;12(8):672-9.
82. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust.* 2004;180(5):18-22.
83. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy: Osteoporosis Prevention, diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
84. Niv D, Kreitler S. Pain and quality of life. *Pain Pract.* 2001;1(2):150-61.
85. Oleksik A, Ott SM, Vedi S, Bravenboer N, Compston J. Bone structure in patients with low bone mineral density with or without vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15(7):1368-75.
86. Oleksik AM, Ewing S, Shen W, van Schoor NM, Lips P. Impact of incident vertebral fractures on health related quality of life (HRQOL) in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(8):861-70.
87. O'Neill TW, Cockerill W, Matthis C, et al. Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2004;15(9):760-5.
88. Osteoporose www.kvberlin.de/kvb0411.
89. Osteoporosis: Coping with chronic pain. http://www.niams.nih.gov/bone/hi/osteoporosis_pain.htm.
90. Papadokostakis G, Katonis P, Damlakis J, Hadjipavlou A. Does raloxifene treatment influence back pain and disability among postmenopausal women with osteoporosis? *Eur Spine J.* 2005;14(10):977-81.

91. Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int.* 2005;16(5):568-78.
92. Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, Lau E, Adachi JD. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging.* 2007;24(1):37-55.
93. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, et al. Determinants of health-related quality of life in women with vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(3):355-63.
94. Pfeifer M. Patientenratgeber "Schmerztherapie bei Osteoporose" Deutsches Grünes Kreuz. Kilian-Verlag Marburg 2001.
95. Pichlmayr I: Intravenöse Narkotika und Anästhesieadjuvantien. In: Pichlmayr, Jäger: Kompendium Anästhesiologie. Ecomed, 2004.
96. Pientka I, Baum E, Götte S, Kruse HP, Lüttje D, Pfeilschifter J. DVO-Leitlinie des älteren Menschen. <http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo-index>.
97. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;921:1-164, back cover. [No authors listed]
98. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, Mariani AM, Struvay N, Reginster JY. Prevalence and impact of osteoarthritis and osteoporosis on health-related quality of life among active subjects. *Aging Clin Exp Res.* 2007;19(1):55-60.
99. Reginster JY. Advances in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Me Liege.* 2007;62(5-6):352-9.
100. Reginster JY. Oral and intravenous ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: a comprehensive review. *Curr Pharm Des.* 2005;11(28):3711-28.
101. Reid IR. Menopause. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Washington, DC: The American Society for Bone and Mineral Research, 2003:86-9.
102. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest.* 1982;70(4):716-23.
103. Ringe JD, Miethe D, Pittrow D, Wegscheider K. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain. A multivariate analysis. *Arzneimittelforschung.* 2003;53(7):496-502.
104. Ringe JD. Too many osteoporosis patients are undertreated with analgesics. Chronic pain promotes bone loss. *MMW Fortschr Med.* 2003; 145(48):43-5.
105. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):556-61.
106. Rose M. Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen. Habilitation. Berlin, 2003. edoc.hu-berlin.de/habilitationen/rose-matthias-2003-01-28/HTML.
107. Rosen CJ, Kiel DP. Age-related osteoporosis. In: Favus MJ, ed. *Primer on the meta metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Washington, DC.,: The American Society for Bone and Mineral Research; 2003:89-92.
108. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al, European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Determinants of incident vertebral fracture in men and women:

- results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS).
Osteoporos Int. 2003;14(1):19-26.
109. Runge M. Statement Sturzdiagnose und Sturzprävention. Knochen&Muskel-Neue Welten, 2. Interdisziplinäres Forum mit Workshops, Pressekonferenz 18. November 2004. <http://www.medizin.fu-berlin.de/zmk/download.ht>
 110. Russ U, Delabar U. Analgetika. www.uni-tuebingen.de/uni/tfi/ipt/lehrmittel/Analgetika_skript.pdf.
 111. Saffier K, Colombo C, Brown D, Mundt MP, Fleming MF. Addiction Severity Index in a chronic pain sample receiving opioid therapy. J Subst Abuse Treat. 2007;33(3):303-11.
 112. Salaffi F, Cimmino MA, Malavolta N, et al. The Burden of Prevalent Fractures on Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women with Osteoporosis: The IMOF Study. J Rheumatol. 2007;34(7):1551-60.
 113. Salaffi F, Stancati A, Carotti M, Lorenzetti R, Grassi W. The impact of vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. Validity of the Italian version of mini-Osteoporosis Quality of Life Questionnaire. Reumatismo. 2005;57(2):83-96
 114. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, et al. Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. Osteoporos Int. 2007;18(5):603-10.
 115. Schädler, Kool, Lüthi et al: Assessments in der Neurorehabilitation, Verlag Hans Huber 2006.
 116. Scharla S Rehabilitation und Physikalische Therapie bei Osteoporose; www.netzwerk-osteoporose.de
 117. Scharla S, Oertel H, Helsing K, Kessler F, Langer F, Nickelsen T. Skeletal pain in postmenopausal women with osteoporosis: prevalence and course during raloxifene treatment in a prospective observational study of 6 months duration. Curr Med Res Opin. 2006;22(12):2393-402.
 118. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging (Milano). 2000;12(1):1-12.
 119. Seeman E, Eisman JA. 7: Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. The single most important consideration is the individual's absolute risk of fracture. Med J Aust. 2004;180(6):298-303.
 120. Seeman E. Unresolved issues in osteoporosis in men. Rev Endocr Metab Disord. 2001;2(1):45-64.
 121. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis : results from the multiple outcomes of Raloxilene evaluation study. Arthritis Rheum. 2001;44:2611–2619.
 122. Silverman SL. Quality-of-life issues in osteoporosis. Curr Rheumatol Rep. 2005;7(1):39-45.
 123. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. Osteoporos Int. 2005;16(4):403-10.
 124. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2006;17(2):290-6. .

125. Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1215-20.
126. Solomon DH, Brookhart MA, Polinski J, et al. Osteoporosis action: design of the healthy bones project trial. *Contemp Clin Trials.* 2005;26(1):78-94.
127. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(10):1813-9.
128. Stavem K, Lossius MI, Kvien TK and Guldvog B. The health-related quality of life of patients with epilepsy compared with angina pectoris, rheumatoid arthritis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res.* 2000;9(7):865-71.
129. Stöckle U, Lucke M, Haas NP. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Der Oberschenkelhalsbruch. *Dt. Ärztebl.* 2005;102:A-3426/B-2894/C-2710.
130. Stracke H. Jahrestagung Osteologie. Basel 3-5. März 2005. http://www.infoline-osteoporose.de/ilo/content/010/020/basel_05.jsp.
131. Stucki G. International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF): a promising framework and classification for rehabilitation medicine. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84(10):733-40.
132. Takada J, Iba K, Yamashita T, Katahira G. QOL in osteoporotic patients with vertebral fractures. *Clin Calcium.* 2004;14(3):442-6.
133. The European Prospective Osteoporosis Study Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002; 17(4): 716-724.
134. The Merck Manual of Geriatrics. Section 6. Neurologic Disorders. Chapter 43. Pain. <http://www.merck.com/mrkshared/mmg/sec6/ch43/ch43a.jsp>.
135. Tobias JH, Hutchinson AP, Hunt LP, et al. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2007;18(1):35-43.
136. Tosteson ANA, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton III LJ. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteopor Int.* 2001;12:1042-1049.
137. Tse MM, Pun SP, Benzie IF. Affective images: relieving chronic pain and enhancing quality of life for older persons. *Cyberpsychol Behav.* 2005 Dec;8(6):571-9.
138. Uebelhart B, Rizzoli R. Osteoporosis and pain or is osteoporosis painful? *Rev Med Suisse.* 2005;1(25):1662-5.
139. Van Schoor NM, Knol DL, Glas CA, et al. Development of the Qualeffo-31, an osteoporosis-specific quality-of-life questionnaire. *Osteoporos Int.* 2006;17(4):543-51.
140. Van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW, Lips P. Impact of vertebral deformities, osteoarthritis, and other chronic diseases on quality of life: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):749-56
141. Vogel T, Bitterling H, Dobler T, Bartl R, Pfeifer KJ, Mutschler W. Contemporary diagnostics and therapy of osteoporosis *Zentralbl Chir.* 2006;131(5):401-6.
142. Vujasinovic-Stupar N, Radunovic G, Smailji M. Quality of life assessment in osteoporotic patients with and without vertebral fractures. *Med Pregl.*;58(9-10): 53-8.
143. Waddell G. *The Back Pain Revolution.* Churchill Livingstone. 1998.

144. Weiner DK, Hanlon JT. Pain in Nursing Home Residents: Management Strategies. *Drugs&Aging* 2001;18(1):13-29.
145. WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;919:i-x, 1-218.
146. Wilkie D, Lovejoy N, Dodd M, Tesler M. Cancer pain intensity measurement: content validity of three tools—finger dynamometer, pain intensity number scale, visual analogue scale. *Hosp J.* 1990;6(1):1-13.
147. Xenodemetropoulos T, Davison S, Ioannidis G, Adachi JD. The impact of fragility fracture on health-related quality of life : the importance of antifracture therapy. *Drugs Aging.* 2004;21(11):711-30
148. Yzer C. *Statistics 2000-Die Arzneimittelindustrie in Deutschland.* Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. Berlin, 17. Juli 2000.

6.2. Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
ASS	Acetylsalicylsäure
BMD	Bone Mineral Density
BSR	Blutsenkungsreaktion
BWS	Brustwirbelsäule
COX	Cyclooxygenase
COX-2	Cyclooxygenase- 2
CrP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
die	Tag
Diff	Differenz
DRQL	Disease Related Quality of Life
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
EPOS	European Prospective Osteoporosis Study
et al.	et alii
FDA	Food –and-Drug-Administration
GGT	Gammaglutamyltransferase
HA	Hydroxylapatit
HRQOL	Health Related Quality of Life
IE	Internationale Einheiten
IOF	International Osteoporosis Foundation
IOF-41	IOF-Qualeffo-41-Score
LWS	Lendenwirbelsäule
mg	Milligramm
NIH	National Institutes of Health
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
pQCT	periphere qualitative Computertomographie
QCT	Qualitative Computertomographie
QOL	Quality of Life
Qualeffo	Quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis
REKO	Regionale Experten-Kreise Osteoporose
S.	Seite
SD	Standard-Deviation
SF-36	Short Form-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
WHOQOL	World Health Organization Quality of life
z. B.	zum Beispiel

6.2. Eigenständigkeitserklärung

„Ich, Hanna Ullrich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Notwendigkeit und Wirksamkeit adjuvanter Schmerztherapie bei der Behandlung der primären Osteoporose und deren Einfluss auf die Lebensqualität“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Storkow, den 31.10.2007

Hanna Ullrich

6.3. Lebenslauf

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

6.4. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. med. C. Perka für die Übernahme, Betreuung und Begutachtung der Arbeit sowie die konstruktiven Hinweise, besonders in der Anfangsphase,

Frau Dr. med. D. Krockner für die Begleitung der wissenschaftlichen Arbeit von Anfang an, ihre investierte Zeit, die umfassenden Hinweise und konsequenten Streichungen,

Herrn Dr. H. Neuff für alle Hilfe in den Fragen der Statistik dieser Arbeit,

meiner Familie, besonders Uli, Johannes und Elisabeth, für alle Unterstützung und so manchen Verzicht.