

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen
Liebe Mitglieder der SVGO

In der modernen Medizin gelten seit über 10 Jahren randomisierte kontrollierte Studien (RCT) als Goldstandard in der klinischen Forschung. Dagegen werden insbesondere von Epidemiologen Beobachtungsstudien, auch wenn sie methodologisch korrekt und bei einer sehr grossen Anzahl von Patienten durchgeführt worden sind, zum Teil als „Quantität negligeable“ eingestuft. Zu Recht?

Wir müssen uns immer im Klaren sein, dass RCT nur selten die reale tägliche Praxis abbilden: um überhaupt durchführbar zu sei, legen RCT zu Beginn zahlreiche Ein- und Ausschlusskriterien fest, die zu Verzerrungen gegenüber der realen Welt führen können, die sogenannten „Bias“. Um nur einige zu nennen:

- den „Healthy User Bias“ (die Studienteilnehmer sind gesünder als die Durchschnittsbevölkerung). Auch das Gegenteil kann der Fall sein, wie in der Women's Health Initiative, wo die Probandinnen deutlich kränker waren als in den Beobachtungsstudien zur Hormonersatztherapie. Dies bedeutet: andere Gesundheitsrisiken in den RCT als in den Beobachtungsstudien trotz gleicher Therapie.

- Selektion besonderer Risikopatienten für die zu behandelnde Krankheit, so dass mit einer höheren Erfolgsrate des zu testenden Präparates gerechnet werden kann. Damit kann die für eine signifikante Aussage benötigte Anzahl Studienteilnehmer gesenkt werden. Der Praxisalltag besteht aber nicht nur aus Risiko-Patienten.

- andere Altersgruppe als diejenige, die im normalen Praxisalltag gesehen wird (ein Grundfehler der Women's Health Initiative (WHI), gegenüber der Nurses' Health Study, einer ausgezeichneten Beobachtungsstudie). Dürfen Daten aus im Mittel 65-jährigen Probanden einfach so auf 50-55-jährige oder 70-80-jährige übertragen werden? Ich denke, nein. Die gilt im Falle der Osteoporose nicht nur für die HRT, sondern auch für die meisten andern Behandlungsprinzipien.

- bessere Betreuung durch speziell geschultes Studienpersonal.

- durch regelmässige Kontrollen und Überwachung meist bessere Compliance.

- andere Behandlungsdauer als in der Praxis (für chronische Krankheiten/Veränderungen oft zu kurz; ein RCT ist teuer!), so dass mit einer bestimmten Behandlung in einem RCT im Gegensatz zu einer Beobachtungsstudie in der Regel keine Langzeitdaten erhoben werden können (wiederum am Beispiel HRT: Beobachtungsdauer in der WHI ca. 7 Jahre, in der Nurses' Health Study 25 Jahre)

- ausgewogenere Ernährung und bessere Versorgung mit Vitaminen und Spurenelementen.

- und schliesslich eine Analyse der Daten mit statistisch hochkomplexen Methoden, deren korrekte Anwendung, insbesondere bei der Analyse von Untergruppen, vom statistischen Hobby-User nicht mehr beurteilt werden kann.

Die Wirksamkeit von Osteoporose-Therapien in Beobachtungsstudien

Kontrollierten Studien

Inzwischen ist die Auswahl an zugelassenen Medikamenten in der Osteoporosetherapie gross: Zur Prävention von pathologischen Frakturen werden zusätzlich zu Kalzium- und Vitamin-D-Supplementen Raloxifen (RLX) und Bisphosphonate, hauptsächlich Alendronat (ALN), Ibandronat (IBN), Risedronat (RIS) und Zoledronat (ZOL) sowie Parathormon (PTH, Teriparatid) verschrieben (Strontiumranelat, SR, ist in der Schweiz noch nicht zugelassen). Die Wirksamkeit dieser Therapien konnte in breit angelegten, in der Regel dreijährigen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) belegt werden, deren Hauptziel im Allgemeinen in der Reduktion von vertebralem Frakturen bestand. Einige dieser Therapien senken auch die Inzidenz von nicht-vertebralen Frakturen, insbesondere am proximalen Femurende, was direkt in Primärstudien (RIS, ZOL) (1, 2) und/oder in Metaanalysen aufgrund von RCT (ALN, RIS) (3, 4), also in einer retrospektiven Subgruppenanalyse, nachgewiesen werden konnte (SR) (5). Auch wenn RCT-Studien und darauf basierende Metaanalysen (sofern sie konsequent durchgeführt werden) den Goldstandard in der klinischen Forschung bilden, könnte die reale Wirksamkeit dieser Therapien bei Patienten im klinischen Alltag anders aussehen. In RCT-Studien erfolgen eine strenge Patientenauswahl und eine optimale Betreuung, was zu einer Beobachtungsgüte (auf Ärzteseite) und Therapietreue (auf Patientenseite) führt, die beträchtlich vom Praxisalltag abweichen können. Ältere Patienten oder Patienten mit Komorbiditäten wie Schilddrüsen-, gastrointestinalen, Herz-Kreislauf- oder rheumatischen Erkrankungen, selbst geringfügigen Niereninsuffizienzen oder allgemein Patienten, die aufgrund ihrer kognitiven Fähigkeiten nicht in der Lage sind, eine informierte Zustimmung abzugeben, werden jeweils von randomisierten kontrollierten Studien ausgeschlossen. Osteoporosetherapien vor der Studie, insbesondere andere Bisphosphonate, sind ebenfalls ein Ausschlussgrund. Die Wirkung dieser Ausschlusskriterien konnte in einer Studie an 120 osteoporotischen Frauen dokumentiert werden, die kurz vor einer Therapie standen (6). Obwohl bei allen Patientinnen dieser Studie eine Osteoporosetherapie anstand, wären nur je 3%, 4%, 7% und 21% in eine der vier RCT eingeschlossen worden, die genau jene Medikamente zum Gegenstand hatten. Die betroffenen Frauen wären vorwiegend wegen Komorbiditäten (60%), gleichzeitiger Therapien (60%), des Schweregrads ihrer Erkrankung (19%) und aus Altersgründen (36%) ausgeschlossen worden. Dazu kommt, dass die für RCT typische, hohe Compliance im klinischen All-

tag selten ist. So nahmen beispielsweise ca. 82% der Frauen bei Ablauf der vierjährigen FIT-Studie (7) weiterhin die verordneten Medikamente (ALN oder Placebo). Demgegenüber ergab eine Untersuchung bei Frauen der Kohorte «Australian longitudinal study on women health» bei einem neuen Bisphosphonat einen Therapieabbruch nach durchschnittlich 170 Tagen (8) – auch bei Bisphosphonat einmal wöchentlich und monatlich – was zahlreiche jüngere Beobachtungen bestätigen. Diese ergaben allesamt eine Therapiepersistenz von nur noch 50% nach einem Jahr (9). Die in RCT eingeschlossenen Patienten erhielten zudem alle Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente nebst der untersuchten Therapie, was deutlich von der klinischen Praxis abweicht. In einer kanadischen Studie wurde beispielsweise nachgewiesen, dass in einer grossen Population in weniger als 50% der Fälle kombiniert Vitamin D und Antiresorptiva verschrieben wurden (10). Es fragt sich daher, ob antiresorptive Therapien, insbesondere Bisphosphonate, bei ungenügender Vitamin-D-Supplementation weiterwirken – ein Problem, das bei postmenopausalen Frauen besonders dann häufig ist, wenn sie an Osteoporose leiden. In italienischen Studien wurden knapp 800 Frauen beobachtet, die von ihrem Arzt mit verschiedenen antiresorptiven Medikamenten behandelt wurden. Die Studien zeigten das Risiko eines ungenügenden Ansprechens auf die Therapie, d. h., dass es bei Frauen, die keine Vitamin-D-Supplementierung erhielten und/oder nahmen, zu Frakturereiziden und nur zu einer geringfügigen Zunahme der Knochenmineraldichte kam (11, 12).

Deshalb fragt es sich, ob die in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesene Frakturabnahme unter klinischen Praxisbedingungen erreicht werden kann, wobei neue Wirkprinzipien in RCT getestet werden müssen. So war die Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen mit gesicherter Osteoporose gemäss ICARO-Studie nach einer über einjährigen ALN-, RIS- oder RLX-Therapie deutlich höher als allgemein in den RCT (11, 12). Die tatsächliche Wirksamkeit der Osteoporosetherapien hängt also vom Frakturrisiko einer bestimmten Population und deren Therapietreue ab. Da es keine Studien gibt, in denen die Wirksamkeit der Therapien hinsichtlich der Frakturabnahme direkt verglichen wird, ist schwer zu sagen, ob die Wirkung auf

Inhalt

- Editorial	Seite 1-2
- Osteoporosetherapien	Seite 1-4
- Events	Seite 4

aktuell

SVGO
ASCO



Dies sind nur einige Beispiele von durch die Studienanlage vorprogrammierten Verfälschungen gegenüber der realen Welt. Gefährlich wird es, wenn eine sog. aussagekräftige Metaanalyse auf nur 1-3 RCT beruht, und alle Beobachtungsstudien zur gleichen Behandlung vernachlässigt werden. Dies kann sogar dem berühmten Cochrane Institute passieren. Genau diesen Frage geht Serge Ferrari in seinem höchst lesenswerten Beitrag in dieser Nummer für die bei der Therapie der Osteoporose verwendeten Präparate nach, einem Beitrag, den Sie nicht verpassen dürfen.

Zum Schluss möchte ich Sie auf die kommende Jahrestagung der SVGO/ASCO hinweisen, die am Donnerstag, dem 22. April 2010 wieder in Bern stattfinden wird, und hoffe, dass es möglichst vielen von Ihnen möglich sein wird, daran teilzunehmen. Unser Programm wird Praxisbezogen sein. Ich bitte Sie, Abstracts für klinische Mitteilungen mit dem beiliegenden Formular bis zum 28. Februar an unser Sekretariat einzureichen.

Mit den besten Wünschen zum Neuen Jahr
 Martin Birkhäuser
 Präsident SVGO/ASCO

die Reduktion vertebraler und vor allem nicht-vertebraler Frakturen tatsächlich anders ist, oder ob die Unterschiede auf abweichende Studienbedingungen zurückzuführen sind.

Beobachtungsstudien

Wie mehrere Studien belegen, spielt die Adhärenz für die Frakturrisikoreduktion eine wichtige Rolle (13). Beobachtungsstudien anhand von Datenbanken von grossen Krankenkassenversicherungen zeigten auf, dass antiresorptive Therapien, insbesondere ALN und RIS, das relative Frakturrisiko bei einer hohen Therapietreue tatsächlich um 20 bis 45% reduzierten, die Wirkung aber verlorenging, wenn weniger als 80% der Dosis des verordneten Medikamentes eingenommen wurde (14). Diese Observationsstudien eröffnen damit neue Perspektiven bei der Evaluierung der tatsächlichen Wirksamkeit der Osteoporosebehandlungen. In den letzten Jahren wurden sie namentlich zum Vergleich der Wirkung antiresorptiver Therapien in der klinischen Praxis eingesetzt. Ein weiteres Vorteil dieses Ansatzes ist, dass eine riesige Anzahl Beobachtungen zu relativ seltenen Ereignissen wie etwa Hüftfrakturen vergleichsweise kostengünstiger als bei RCT gesammelt werden kann.

ten hatten. Sie mussten zudem mindestens drei Monate nach Behandlungsbeginn versichert sein, damit eine minimale Frist zur Erfassung von neuen Frakturen (pathologischen Frakturen, da multiple Frakturen, die wahrscheinlich für sog. „high-velocity accidents“ standen, ausgeschlossen waren). Nach Behandlungsbeginn (RIS oder ALN) wurden die Patientinnen ein Jahr lang beobachtet. Nach einem Jahr standen allerdings nur noch 50% der Patientinnen für die Analyse zur Verfügung – die anderen waren vor Abschluss der Studie beispielsweise aus der Versicherung ausgeschieden. Nach einem Jahr hatte nur noch ein Viertel der ursprünglich eingeschlossenen Frauen die Behandlung fortgesetzt und die Beobachtung beschränkte sich auf dieses verbleibende Viertel. In der ALN- und der RIS-Gruppe waren das Durchschnittsalter, die anderen Therapien sechs Monate vor Studienbeginn und die Vorgeschichte in diesem Zeitraum ähnlich. Die Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen sowie der Hüftfrakturen war in den ersten drei Behandlungsmonaten in beiden Gruppen gleich, was für ein ähnliches Ausgangsrisikoprofil spricht. Nach sechs und nach zwölf Monaten war die Inzidenz dieser Frakturen in der RIS-Gruppe jedoch im Vergleich zur ALN-Gruppe signifikant

Effectiveness of bisphosphonates on fracture risk in observational studies:
 Study characteristics

	<i>Silverman et al (Ref 17)</i>	<i>Caderette et al (Ref 18)</i>	<i>Curtis et al (Ref 19)</i>	<i>Harris et al (Ref 20)</i>
Population	Women Age 75	Women Age 79	Women Age 73	Women Age 60
Time-period for start of bisphosphonate	2002-2004	2001-2005	2001-2005	2005
Inclusion criteria: Minimum use of bisphosphonate	≥ 3 months of prescription	Single prescription	Single prescription	≥ 3 months of prescription
Approach to follow-up	Follow while adherent	Intention-to-treat	Follow while adherent	Follow while adherent
Maximum duration of follow-up	2 years	1 year	3 years	1 year
Actual duration of follow-up	% of population at: 1 year: ≈45% 2 years: ≈25%	% of population at: 1 year: ≈80%	% of population at: 3 years: ≈3%	mean of 7 months

Studien mit direkten Therapievergleichen

Eine erste Studie an rund 7000 Mitgliedern eines «Managed care»-Programms in den USA, die neu auf RIS, ALN oder intranasales Calcitonin eingestellt wurden, ergab eine Risikoreduktion von nicht-vertebralen Frakturen nach sechs Monaten um 69% bei RIS und um 26% (n.s.) bei ALN im Vergleich zu Calcitonin (16). Nach zwölf Monaten war die Reduktion des Risikos nicht-vertebraler Frakturen bei Patienten, die RIS erhalten hatten, im Vergleich zu ALN signifikant tiefer (-59%). Diese Zahlen wurden in einer viel breiter angelegten Studie (REAL) anhand von Daten aus über hundert Krankenkassenversicherungen in 34 US-Bundesstaaten bei über 12'000 Patientinnen, die RIS erhalten hatten, und 21'000, die ALN erhalten hatten, bestätigt (17) (Tab. 1). Ausgewählt wurden über 65-jährige Frauen (Durchschnittsalter: 75 Jahre), deren medizinische Vorgeschichte seit mindestens sechs Monaten vor der Gabe von Bisphosphonaten in der Datenbank erfasst war und die in diesen sechs Monaten weder andere Osteoporosebehandlungen noch eine Diagnose eines Malignoms oder Morbus Paget erhal-

tiefer. Diese Studienergebnisse sind allerdings zu relativieren, weil das Follow-up relativ kurz war, mit 80% der Patientinnen der Kontakt abbruch oder die Behandlung vor Ablauf eines Jahres eingestellt wurde. Darüber hinaus fehlen Angaben, ob während der Studie auf ein anderes Medikament umgestellt worden ist (zum Beispiel von RIS auf ALN). Die Ergebnisse sind aber hauptsächlich deshalb mit Vorsicht zu geniessen, weil es keine Vergleichsgruppe gab; man weiss also nicht, ob die Frakturinzidenz in den behandelten Gruppen tatsächlich gesenkt wurde. Zusätzliche Analysen zur REAL-Studie, die vorläufig erst als Abstract erschienen sind, lassen auf eine signifikante Abnahme der Hüftfrakturen nach einem Jahr in der RIS-Gruppe gegenüber einer Vergleichsgruppe mit 3000 Patientinnen schliessen, deren Bisphosphonatbehandlung nach der ersten Verschreibung eingestellt wurde. Bei einem von einem auf zwei Jahre verlängerten Beobachtungszeitraum stellte sich gegenüber der Vergleichsgruppe bei beiden Therapien (RIS und ALN) ein signifikanter Rückgang von je 20 und 30-40% der nicht-vertebralen und der Hüftfrakturen ein. Das ist beruhigend, denn diese Zahlen er-

geben offenbar eine ähnliche Abnahme des relativen Frakturrisikos wie die RCT.

Im Anschluss an die REAL-Studie wurde in einer weiteren Observationsstudie die relative Wirkung dieser Therapien auf die Reduktion der nicht-vertebralen Frakturen an über 43'000 Frauen mit einer neuen ALN-, RIS-, RLX- oder Calcitonin-Behandlung verglichen^{1(8.)} Weder zwischen ALN und RIS noch zwischen ALN und RLX traten signifikante Unterschiede auf, wobei Patientinnen unter Calcitonin mehr nicht-vertebrale Frakturen zu verzeichnen hatten als jene unter ALN. Diese Ergebnisse wurden durch Sensitivitätsanalysen, die sich auf Hüftfrakturen beschränkten bzw. nach unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen (6-24 Monate) bestätigt. Das Durchschnittsalter der Patientinnen war mit 79 Jahren hoch; die Qualität der Beobachtung war gut, da 80% der untersuchten Population nach einem Jahr noch verfügbar war. Hingegen reichte eine einzige antiresorptive Behandlung aus, um als behandelt zu gelten (Intention-to-Treat-Analyse), was zur Aufhebung der möglichen Unterschiede zwischen den Therapien beigetragen haben könnte. Eine dritte Studie (REALITY), bei der über 12'000 Frauen unter ALN und 6000 unter RIS (Durchschnittsalter: 73 Jahre) beobachtet wurden, ergab keine Unterschiede bei der Inzidenz von klinischen vertebralem Frakturen und nicht-vertebralen Frakturen nach einem und drei Jahren zwischen den Behandlungen; der Rückgang von Hüftfrakturen hingegen schien unter ALN günstiger¹⁹. Auch hier fiel der Anteil Patientinnen, die nach drei Jahren noch beobachtet werden konnten, mit 3% sehr gering aus (Tab.1).

Die VIBE-Studie ihrerseits hatte ebenfalls einen direkten Vergleich der Frakturinzidenz zwischen in der klinischen Praxis eingesetzten Bisphosphonaten zum Gegenstand. Analysiert wurde eine Population von über 7000 Patientinnen unter monatlichem IBN sowie fast 57'000 Patientinnen unter wöchentlichem ALN oder RIS (20). Gewisse Kriterien waren bei VIBE und REAL gleich: beispielsweise eine mindestens dreimonatige Behandlung, um in die Analyse aufgenommen zu werden, ein Jahr Follow-up mit einem Median bei sieben Monaten; dafür war bei VIBE das Einschlussalter der Patientinnen tiefer (>50, Durchschnittsalter: 60 Jahre). Nach einem Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten fanden sich ähnliche Risiken von Hüft-, nicht-vertebralen und sämtlichen, klinisch manifesten Frakturen bei Patientinnen unter monatlichem IBN und jenen, die Bisphosphonate einmal wöchentlich einnahmen. Bei Patientinnen unter IBN nahm das Risiko klinischer vertebraler Frakturen im Vergleich zu den anderen Bisphosphonaten um 64% ab. Bei einer Wiederholung in einer Intention-to-Treat-Analyse, bei der also auch Patientinnen eingeschlossen wurden, die nur eine Bisphosphonatgabe erhalten hatten, unterschieden sich die Gruppen hingegen hinsichtlich des Frakturrisikos nicht mehr voneinander. Beim separaten Vergleich von IBN mit ALN oder RIS ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede bei nicht-vertebralen oder klinischen Frakturen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es bei den meisten klinischen Einschlussmerkmalen der Patientinnen signifikante Unterschiede zwischen den Bisphosphonatgruppen gab: So war der

Anteil Patientinnen in der IBN-Gruppe, die vorher Östrogen, Calcitonin oder RLX sowie Glukokortikoide erhalten hatten, durchwegs höher als in den anderen Gruppen. Das zeigt einmal mehr, wie schwierig der direkte Vergleich der Frakturinzidenz in einer Patientinnenkohorte fällt, wenn bestimmte Therapien wie IBN noch nicht sehr lang auf dem Markt sind. Denn der verschreibende Arzt möchte die neusten Behandlungsmöglichkeiten bei den Patientinnen mit dem höchsten Risiko einsetzen, bei denen andere medikamentöse Therapien versagt haben, oder Therapie wechseln, wenn Patientinnen schon mit Bisphosphonaten behandelt worden sind und sich ihr Basisfrakturrisiko in der Folge bereits verändert hat.

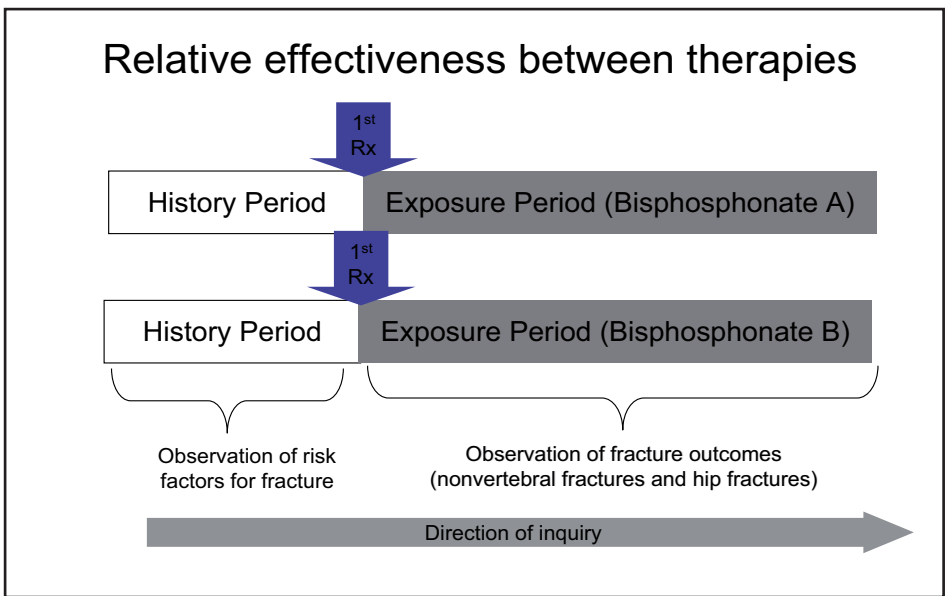
Studie ohne direkte Vergleiche

Teils aus diesen Erwägungen entschied man sich bei der neusten Observationsstudie für eine andere Analyseverfahren: Bei der CLEAR-Studie wurde kein Direktvergleich mehr zwischen den Bisphosphonaten vorgenommen, sondern die Abnahme der Frakturinzidenz über 15 Monate berechnet, wobei die ersten drei Beobachtungsmonate die Basisinzidenz bildeten und die zwölf darauffolgenden Monate die potenzielle Wirkung der Therapie wiedergaben (21). Dividiert man die zwölfmonatige Frakturinzidenz durch die Inzidenz der ersten drei Monate und rechnet sie auf ein Jahr hoch, lässt sich feststellen, ob eine bestimmte Therapie das Frakturrisiko bei den Patientinnen senkt. Für diese Analyse wurde mit denselben Datenbanken wie bei den meisten besprochenen Beobachtungsstudien gearbeitet. Auch die Einschlusskriterien waren ähnlich wie bei der REAL- und der REALITY-Studie: über 65-jährige Frauen mit einer Mindestbeobachtungsdauer in einer Krankenversicherung von sechs Monaten vor und von drei Monaten nach der Verschreibung sowie keine Bisphosphonateinnahme sechs Monate vor der Studie. Bei dieser Studie wurde die relative Reduktion von klinischen vertebralem und nicht-vertebralen Frakturen (am proximalen Femurende, Handgelenk, Humerus, Clavicula, Becken, Bein) sowie spezifisch von Hüftfrakturen berechnet. Knapp 117'000 Patientinnen gehörten der ALN-Gruppe, 79'000 der RIS-Gruppe und 14'000 der IBN-Gruppe an, wobei in jeder Gruppe fast 50% über 75 Jahre alt waren.

Auch da waren die Einschlusskriterien sehr ähnlich – ausser, dass ein viel grösserer Prozentsatz Frauen der IBN-Gruppe vorher, d. h. mehr als sechs Monate vor dem Einschluss, Bisphosphonate erhalten hatten. Das ist wahrscheinlich auf die erwähnte Tendenz der behandelnden Ärzte zurückzuführen, ein älteres Bisphosphonate durch ein neueres zu ersetzen, und könnte die Ergebnisse beeinflussen, sofern sich diese früheren Behandlungen noch auf die Basisfrakturinzidenz (der ersten drei Monate) auswirken würden. Trotzdem fiel die Frakturinzidenz (für 100 Personen/Jahr) während der ersten drei Behandlungsmonate bei der ALN-, der RIS- und der IBN-Gruppe recht ähnlich aus: 2,43-2,53 für klinische Frakturen, 0,64-0,90 für Hüftfrakturen und 3,16-3,51 für nicht-vertebrale Frakturen. Im nachfolgenden Zeitraum (+ 12 Monate) nahm die Häufigkeit klinischer vertebraler Frakturen in allen drei Behandlungsgruppen signifikant ab (-31 bis -57%), während die Inzidenz der nicht-vertebralen und der Hüftfrakturen in der ALN- und der RIS-Gruppe (-18 bis -28%), jedoch nicht in der IBN-Gruppe abnahm. Diese Analyse, die nach einer anderen Methode als bei den vorherigen Observationsstudien erfolgte, hat zu anderen Ergebnissen als bei REAL und VIBE geführt und liegt vermutlich näher bei den RCT-Ergebnissen.

Zusammenfassung und Ausblick

Obwohl Beobachtungsstudien bei weitem nicht das Niveau der evidenzbasierten Medizin von RCT und darauf beruhenden Metaanalysen erreichen, haben sie dennoch Vorteile: Sie dokumentierten eine Frakturreduktion bei therapietreuen Patientinnen im Gegensatz zu jenen, welche die Therapie abbrachen, und zeigten auf, dass das relative Frakturrisiko bei Patientinnen mit unterschiedlichen klinischen Profilen kurzfristig tatsächlich reduziert werden kann und sich ähnliche Vorteile wie in den prospektiven Studien mit einem handverlesenen Patientenkollektiv ergeben. Die bisherigen Ausführungen zeigen es: Von einer Beobachtungsstudie zur anderen variieren die Ergebnisse stark – vor allem, wenn ihr Hauptzweck der Direktvergleich der Wirksamkeit von Therapien ist. Diese Variationen sind auf verschiedene Faktoren wie unterschiedliche Einschlusskriterien (insbesondere das Alter), Beobachtungszeiträume und statistische Methoden zurückzuführen.



(Abb. 1) Dazu kommt, dass man bei diesen Studien nur beschränkt Zugang zu den Kriterien hat, nach denen die Behandlung verschrieben wurde – nicht bekannt sind etwa die Knochendichte, das Gewicht, die Grösse sowie, ob Kalzium und Vitamin D kombiniert verabreicht wurden, was sich wie erwähnt auf die Wirksamkeit der antiresorptiven Therapie auswirken kann. Diese Studien könnten bei praktizierenden Ärzten Verunsicherung oder sogar Ungläubigkeit auslösen. Sie sagen sich vielleicht, dass gute (und sogar weniger gute) Statistiker diesen Analysen jede beliebige Aussage abgewinnen können. Dass dieser Ansatz seine Grenzen hat, veranschaulicht eine Metaanalyse der Korrelation zwischen Therapie-Adhärenz und Herz-Kreislauf-Mortalität auf das Schönste: Eine hohe Therapie-Adhärenz korrelierte signifikant mit einer Risikoreduktion von Herz-Kreislauf-Ereignissen... in den Placebo-Gruppen. In diesem Sinne sollte man sich vor übertriebenen Interpretationen von Beobachtungsstudien hüten und – zumindest hinsichtlich der Wirksamkeit von Therapien – dadurch auf keinen Fall RCT ersetzen. Trotz allem ist als positiv zu werten, dass sie uns einmal mehr vor Augen führen, wie schlecht es um die Nachbetreuung und Therapie-Adhärenz bei der Osteoporosebehandlung in der klinischen Praxis bestellt ist. Dagegen vermag eine Statistik nichts – hier hilft meiner Ansicht nach einzig ein besseres Arzt-Patienten-Verhältnis!

Serge Ferrari, Genf

Referenzen:

1. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. Feb 1 2001;344(5):333-340.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. May 3 2007;356(18):1809-1822.
3. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008;Jan 23;(1):CD001155.
4. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008;Jan 23;(1):CD004523.
5. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Periphraseal Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab. May 2005;90(5):2816-2822.
6. Dowd R, Recker RR, Heaney RP. Study subjects and ordinary patients. Osteoporos Int. 2000;11(6):533-536.
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial [see comments]. JAMA. 1998;280(24):2077-2082.
8. Berecki-Gisolf J, Hockey R, Dobson A. Adherence to bisphosphonate treatment by elderly women. Menopause. Sep-Oct 2008;15(5):984-990.
9. Cotte FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int. Jan;21(1):145-155.
10. Hanley DA, Zhang Q, Meilleur MC, Mavros P, Sen SS. Prescriptions for vitamin D among patients taking antiresorptive agents in Canada. Curr Med Res Opin. Jun 2007;23(6):1473-1480.
11. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. Feb 2009;20(2):239-244.
12. Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al. Fracture inci-

dence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. J Bone Miner Res. Oct 2006;21(10):1565-1570.

13. Imaz I, Zegarra P, Gonzalez-Enriquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. Dec 5 2009.

14. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc. Aug 2006;81(8):1013-1022.

15. Boonen S, Kay R, Cooper C, et al. Osteoporosis management: a perspective based on bisphosphonate data from randomised clinical trials and observational databases. Int J Clin Pract. Dec 2009;63(12):1792-1804.

16. Watts NB, Worley K, Solis A, Doyle J, Sheer R. Comparison of risedronate to alendronate and calcitonin for early reduction of nonvertebral fracture risk: results from a managed care administrative claims database. J Manag Care Pharm. Mar-Apr 2004;10(2):142-151.

17. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int. Jan 2007;18(1):25-34.

18. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Sturmer T, Stedman MR, Solomon DH. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. Ann Intern Med. May 6 2008;148(9):637-646.

19. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Saag KG, Dellzell E. Risedronate and Alendronate Intervention over Three Years (REALITY): minimal differences in fracture risk reduction. Osteoporos Int. Jun 2009;20(6):973-978.

20. Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. Bone. May 2009;44(5):758-765.

21. Abelson A, Ringe JD, Gold DT, Lange JL, Thomas T. Longitudinal change in clinical fracture incidence after initiation of bisphosphonates. Osteoporos Int. Sep 1 2009.

EVENTS

Osteologie 2010

3.-6. März 2010, Berlin (www.osteologie2010.de)

IBMS Davos Workshops 2010

14.-19. März 2010, Davos (www.ibmsonline.org)

SBMS, Annual Meeting 2010

16. März 2010, Davos (www.sbms.unibe.ch)

SVGO, Jahrestagung 2010

22. April 2010, Bern (www.svggo.ch)

IOF WCO-ECCEO 2010

5.-8. Mai 2010, Florenz (www.iofwco-ecceo10.org)

ECTS 2010

26.-30. Juni 2010, Glasgow (www.ectsoc.org)

IMPRESSUM

Herausgeber: SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose
Association Suisse contre l'Ostéoporose
www.svggo.ch

Redaktion

PD Dr. Christian Meier, Basel
christian.meier@unibas.ch

Übersetzung

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Druck

WBZ (Wohn- und Bürozentrum für Körperbehinderte)
4153 Reinach/BL

© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

Vorstand SVGO

Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Bern (Präsident)
PD Dr. med. Patrick Ammann, Genf
Prof. Dr.med. Serge Ferrari, Genf
Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zürich
Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Basel
PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne
Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Bern
PD Dr.med. Christian Meier, Basel
Prof. Dr.med. Robert Theiler, Zürich
Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genf
PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Zürich
Dr. med. Claus Wimpfheimer, Luzern