

# Compliance bei der Einnahme von Bisphosphonaten

Kathrin Breitenbach



FRAUENKLINIK UND POLIKLINIK  
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
KLINIKUM RECHTS DER ISAR

# Compliance bei der Einnahme von Bisphosphonaten

Kathrin Breitenbach

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung der akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss  
2. Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle

Die Dissertation wurde am 16.08.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.02.2014 angenommen.

Für meinen Vater

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
1.1. Osteoporose .....	4
1.2. Osteopenie und Osteoporose unter Aromatase-Inhibitor-Therapie.....	6
1.3. Bisphosphonate .....	6
1.4. Problematik der Compliance bei Bisphosphonat-Therapie .....	9
1.5. Ziele der Studie.....	9
2. Studienteilnehmerinnen und Methoden .....	11
2.1. Studienplan .....	11
2.2. Auswahl der Patientinnen .....	13
2.3. Anamnesefragebogen.....	14
2.4. Definition Compliance und Persistenz.....	15
2.5. Knochendichtemessungen.....	17
2.6. QUALEFFO-Fragebogen .....	17
2.7. Statistik .....	18
3. Ergebnisse.....	20
3.1. Gruppeneinteilung und Studienverlauf .....	20
3.2. Charakterisierung der Studienteilnehmerinnen .....	23
3.2.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs.....	23
3.2.2. Vergleich der Untergruppen .....	28
3.3. Akzeptanz und Persistenz.....	33
3.4. Nebenwirkungen .....	35
3.5. Compliance .....	37
3.6. Verlauf der Knochendichte.....	45
3.6.1. Gesamte Knochendichteveränderungen in den Studiengruppen .....	45
3.6.2. Knochendichteveränderungen in Abhängigkeit der Compliance .....	46
4. Diskussion .....	48
4.1. Diskussion der Methode.....	48
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	51
4.2.1. Persistenz.....	51
4.2.2. Compliance.....	53
4.2.3. Knochendichteverlauf .....	56

4.2.4. Gründe für den Therapiewechsel und -abbruch bzw. für schlechte Compliance .....	57
4.2.5. Perspektiven zur Verbesserung der Compliance.....	59
4.2.6. Limitationen und Stärken der Studie.....	62
5. Zusammenfassung .....	63
6. Abkürzungsverzeichnis.....	65
7. Literaturverzeichnis.....	66
8. Anhang .....	71
8.1. ECOG Performance-Status.....	71
8.2. Karnofsky-Performance-Scale .....	71
8.3. Empfehlung für eine spezifische antiosteoporotische medikamentöse Therapie bei erniedrigter Knochendichte nach DVO-Leitlinie 2009:.....	72
8.4. Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität: Quality of life questionnaire/ German version Qualeffo-41 (10 December 1997) .....	73
8.5. Lebenslauf .....	81
8.6. Danksagung.....	82

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Gruppeneinteilung.....	21
Abbildung 2: Gruppenverteilung .....	22
Abbildung 3: Verteilung der Compliance in den Therapiegruppen (Compliance > 80% vs. < 80%) .....	38
Abbildung 4: Verteilung des Einnahmemodus in den einzelnen Therapiegruppen ...	39
Abbildung 5: Compliance in Abhängigkeit des Einnahmemodus.....	40
Abbildung 6: Compliance bei „Wechslern“ und „Nicht-Wechslern“ .....	41
Abbildung 7: Compliance gemäß Einnahme-Modus der Medikation .....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitlicher Ablauf der Studie.....	12
Tabelle 2: Charakterisierung des Gesamtkollektivs (N=90) zu Beginn der Studie ...	26
Tabelle 3: Mammakarzinom und Vortherapie im Gesamtkollektiv (N=90).....	28
Tabelle 4: Vergleich der Untergruppen untereinander (Teil 1).....	30
Tabelle 5: Vergleich der Untergruppen untereinander (Teil 2).....	32
Tabelle 6: Einnahme von Bisphosphonaten in der Vorgeschichte (in Monaten) .....	32
Tabelle 7: Beschreibung des Verlauf der BP-Einnahme .....	34
Tabelle 8: Gründe für Veränderungen der Therapie.....	35
Tabelle 9: Nebenwirkungen (Mehrfachnennungen möglich) .....	36
Tabelle 10: Bisphosphonat-Compliance in den Therapiegruppen .....	38
Tabelle 11: Compliance gemäß Einnahme-Modus der Medikation .....	42
Tabelle 12: Vergleich der Patientinnen mit besserer und geringerer Compliance .....	44
Tabelle 13: Knochendichteverlust in allen Studiengruppen.....	46
Tabelle 14: Knochendichteverlust in Abhängigkeit der Compliance .....	47
Tabelle 15: Therapie bei niedriger Knochendichte in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und weiteren Risikofaktoren .....	72

# 1. Einleitung

## 1.1. Osteoporose

Die Osteoporose ist eine chronische Erkrankung des Skelettsystems, die durch verminderte Knochendichte und -qualität das Frakturrisiko eines Menschen erhöht. Dabei wird die Knochendichte je nach Messverfahren als Mineralsalzgehalt pro Fläche oder Volumen (in  $\text{g/cm}^2$  oder  $\text{g/cm}^3$ ) definiert, die Qualität eines Knochen wird durch die Knochenarchitektur, den Knochenumsatz, die Anhäufung von Mikroverletzungen und die Mineralisation bestimmt (NIH Consensus Conference, 2001). Ein Drittel aller postmenopausalen Frauen sowie jeder fünfte Mann über 50 Jahren ist von Osteoporose betroffen (International Osteoporosis Foundation (IOF), 2004). Die Krankheit führt nicht nur zu erheblichen Kosten für die Gesellschaft, sondern vor allem zu einer deutlich gesteigerten Morbidität und Mortalität.

Die Knochendichte kann mittels verschiedener Methoden gemessen werden. Das vom Dachverband Osteologie e.V. (DVO) empfohlene Standardverfahren stellt die Messung mittels Dual-Energy X-Ray-Absorptiometrie (DXA) der Lendenwirbelsäule und der proximalen Femora dar (Dachverband Osteologie e.V. (DVO)).

Die World Health Organization (WHO) hat festgelegt, dass man ab einer Knochendichte, die 2,5 Standardabweichungen unter der durchschnittlichen Knochendichte junger Frauen (T-Score) liegt, von Osteoporose spricht. Als Osteopenie bezeichnet man eine bereits messbare Erniedrigung der Knochendichte bei einem T-Score von -1,0 bis -2,5, die allerdings noch keinen Krankheitswert hat. Diese kann jedoch eine Vorstufe der Osteoporose darstellen (WHO Scientific Group on the assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level, 2007).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose stellen hohes Alter, die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht, bereits stattgehabte Wirbelkörper- sowie nicht vertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr, eine positive Familienanamnese, multiple Stürze ohne externe Einwirkung in der Vorgeschichte, Immobilität, Nikotinkonsum, Untergewicht (definiert als  $\text{BMI} < 20,0 \text{ kg/m}^2$ ) sowie der Mangel an Kalzium, Vitamin D und B12, Homozystein oder Folsäure dar. Zudem sind Patienten mit speziellen Grunderkrankungen gefährdet, an Osteoporose zu erkranken, darunter solche, die unter primärem Hyperparathyreoidismus, Diabetes

mellitus Typ I, Hyperthyreose oder rheumatoider Arthritis leiden sowie Patienten im Zustand nach Magenresektion. Die Einnahme einiger Medikamente kann ebenfalls zu Osteoporose führen, z.B. die von Antiepileptika, Antiandrogenen, oralen Glukokortikoiden, Protonenpumpenhemmern oder auch Aromatase-Inhibitoren, auf die im Folgenden noch weiter eingegangen wird (Dachverband Osteologie e.V. (DVO)).

Osteoporotische Frakturen können zu erheblicher Behinderung, chronischen Schmerzen und der Einschränkung der individuellen Lebensqualität führen. So wird etwa ein Drittel aller Patienten nach osteoporotischen Hüftfrakturen in ein Pflegeheim verlegt, ca. ein Fünftel überlebt nach einer solchen Fraktur das folgende Jahr nicht. Damit ist die Mortalität mit der des Mammakarzinoms vergleichbar, allerdings bei im Durchschnitt 20 Jahre älteren Patientinnen. Eine osteoporotische Fraktur kann die selbstständige Bewältigung des Alltags erschweren, was wiederum zu Angstzuständen und Depression führen kann (NIH Consensus Conference, 2001).

Die Therapie der Osteoporose umschließt sowohl medikamentöse Maßnahmen als auch die Umsetzung von generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen und psychosoziale Betreuung. Zur Frakturprophylaxe gehören etwa regelmäßige Aktivität zur Verbesserung der Koordination und Muskelkraft sowie der Vermeidung von Stürzen, ggf. auch mittels geeigneter Hilfsmittel, der Ausgleich eines Kalzium- oder Vitamin D-Mangels und die Vermeidung von Untergewicht und Nikotinkonsum. Die Empfehlung zur medikamentösen Therapie wird u.a. nach inadäquaten Wirbelkörperfrakturen, bei Hochdosis-Therapie mit oralen Glukokortikoiden und niedriger Knochendichte mit zusätzlichen spezifischen Risikofaktoren ausgesprochen. In Frage kommen dabei Östrogene, Teriparatid, Parathyroidhormon, Raloxifen, Strontiumranelat sowie Bisphosphonate, auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird (Dachverband Osteologie e.V. (DVO)).

Um Frauen mit einem Risiko für Osteoporose rechtzeitig behandeln zu können, hat die U.S. Preventive Services Task Force in den USA ein Knochendichte-Screening für alle Frauen ab 65 Jahren empfohlen, für Frauen mit erhöhtem Risiko ab 60 Jahren (Morris, G. J., Mitchell, E. P., 2007).

## **1.2. Osteopenie und Osteoporose unter Aromatase-Inhibitor-Therapie**

Die Einnahme von Aromatase-Inhibitoren (AI) kann zu einer Verminderung der Knochendichte (nicht-pathologische Osteopenie) bis hin zur manifesten Osteoporose führen (Brufsky, A., Harker, W. G., et al., 2007).

Aromatase-Inhibitoren wie Anastrozol (Arimidex<sup>®</sup>), Exemestane (Aromasin<sup>®</sup>) oder Letrozol (Femara<sup>®</sup>) werden bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zur adjuvanten Behandlung eingesetzt (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2008). Im Gegensatz zu Tamoxifen (TAM), welches vorwiegend bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen zum Einsatz kommt, weisen AI ein anderes Nebenwirkungsspektrum auf. So bringt die Therapie mit TAM ein erhöhtes Risiko für das Endometriumkarzinom, thromboembolische Ereignisse, Hitzewallungen oder vaginale Blutungen mit sich, hat jedoch keinen negativen Effekt auf die Knochendichte (The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, 2005). Die Einnahme von AI hingegen beschleunigt den physiologischen, altersbedingten Knochendichteverlust, da diese durch die Inhibierung der Aromatase die Plasmakonzentration der Östrogene deutlich senken. Dadurch wird dem Knochen der stabilisierende Einfluss des Östrogens genommen und die Inzidenz der Osteopenie und Osteoporose steigt (Brufsky, A., Harker, W. G., et al., 2007).

Die ATAC-Studie von Cuzick et al. zeigte, dass bei Patienten unter AI-Therapie auch die Frakturrate im Vergleich zur Therapie mit Tamoxifen signifikant stieg (Odds Ratio 1,33, Konfidenzintervall 1,15-1,55), nach Beendigung der Therapie die Frakturraten jedoch wieder vergleichbar waren (Odds Ratio 0,98, Konfidenzintervall 0,74 bis 1,30) (Cuzick, J., Sestak, I., et al., 2010).

## **1.3. Bisphosphonate**

Ein Standard in der medikamentösen Behandlung von Patientinnen mit Osteoporose bzw. einem erhöhten Frakturrisiko besteht in der Verabreichung von Bisphosphonaten. Diese spezifische medikamentöse Therapie wird empfohlen, wenn

das abschätzbare 10-Jahresrisiko für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen mehr als 30% beträgt.

Indikationen sind nach DVO-Leitlinie 2009 in folgenden Fällen zu stellen:

1. Inadäquate Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades nach Genant oder multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades, wenn ein T-Wert  $\leq -2,0$  vorliegt.
2. Therapie mit oralen Glukokortikoiden in einer Tagesdosis von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent für mehr als drei Monate bei gleichzeitigem T-Score von  $\leq -1,5$ .
3. Erniedrigte Knochendichte in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und dem Vorhandensein von spezifischen Risikofaktoren wie bspw. peripheren Frakturen vor dem 50. Lebensjahr, Therapie mit Aromatase-Inhibitoren, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum etc. (siehe auch Tab. 14 im Anhang)

(Dachverband Osteologie e.V. (DVO))

Bisphosphonate reduzieren erwiesenermaßen das Risiko für Wirbelkörper- sowie periphere Frakturen und erhöhen die Knochendichte (Wirbelkörperfrakturen: Alendronat: Black, D. M., Cummings, S. R., et al., 1996, Risedronat Harris, S. T., Watts, N. B., et al., 1999, Ibandronat: Chesnut III, C. H., Skag, A., et al., 2004, Zoledronat: Black, D. M., Delmas, P. D., et al., 2007; periphere Frakturen: Alendronat Cranney, A., Wells, G., et al., 2002, Risedronat: Boonen, S., Laan, R. F., et al., 2005). Sie werden durch Endozytose von den Osteoklasten aufgenommen und inhibieren die Knochenresorption durch bestimmte zelluläre Effekte, die u.a. die Rekrutierung und Differenzierung der Osteoklasten behindern (Chapurlat, R. D., Delmas, P. D., 2006).

Ihren Namen verdanken die Bisphosphonate ihrem chemischen Aufbau, der durch eine P-C-P-Struktur gekennzeichnet ist. Dabei stellt P jeweils eine Phosphatgruppe, C ein Kohlenstoffmolekül dar. Zusätzlich haben die Bisphosphonate zwei an das Kohlenstoffatom gebunden Reste, wobei einer bei den geläufigen Bisphosphonaten aus einer Hydroxylgruppe, der andere aus einer Stickstoffgruppe besteht. Durch die Phosphatgruppen haben alle Bisphosphonate eine insgesamt hohe, aber doch unterschiedliche Affinität zum Hydroxyapatit des Knochens, welche die individuelle Stärke der Bindung an den Knochen sowie die Dauer des Effekts der einzelnen

Bisphosphonate bestimmt (Bock, O., Felsenberg, D., 2008). Die Stickstoffgruppe ist für die Inhibierung der Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase zuständig, wodurch letztendlich die Funktion der Osteoklasten sowie der Aufbau ihres Zytoskeletts und andere Zellfunktionen gestört werden (Russell, R., 2007; Ridley, A. J., Paterson, H. F., et al., 1992).

Bisphosphonate sind durch eine schlechte intestinale Absorption gekennzeichnet, nur 0,6 bis 3% der oral zugeführten Menge werden im Darm aufgenommen. Zusätzlich wird die Resorption bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme noch verschlechtert (Chapurlat, R. D., Delmas, P. D., 2006). Deshalb sollte der Patient 30 bis 60 min nach der Einnahme der Bisphosphonate nüchtern bleiben (Bock, O., Felsenberg, D., 2008).

Die biologische Halbwertszeit der Bisphosphonate ist sehr lang, so beträgt etwa diejenige von Alendronat bis zu zehn Jahre (Russell, R., 2007).

Die Effektivität der häufig verwendeten Bisphosphonate Alendronat, Risedronat (orale Anwendung), Ibandronat (orale und intravenöse Anwendung) und Zoledronat (intravenöse Anwendung) wurden in verschiedensten Studien gezeigt. Dabei wurde besonders die Prävention von vertebrealen und non-vertebralen Frakturen betrachtet. So berichteten etwa Chesnut et al. in ihrer BONE-Studie von 2004 von einer Verminderung des vertebrealen Frakturrisiko um über 60% durch die tägliche Einnahme von 2,5 mg Ibandronat (RR 0,38, p-Wert 0,0001) (Chesnut III, C. H., Skag, A., et al., 2004), Harris et al. beobachteten bei ihren Patienten, die mit 5 mg Risedronat täglich behandelt wurden, eine Risikoreduktion für non-vertebrale Frakturen von 40% im Vergleich mit der Placebogruppe (RR 0,60, p-Wert 0,020) (Harris, S. T., Watts, N. B., et al., 1999).

Auch bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom werden Bisphosphonate eingesetzt, da sie erwiesenermaßen die Inzidenz von sogenannten „skeletal related events“ (SRE) verringern sowie die Zeit bis zu deren ersten Auftreten verkürzen. So verringern sie die Notwendigkeit palliativer Bestrahlung ebenso wie durch die Metastasen verursachte Schmerzen und pathologische Frakturen. (Hortobagyi, G. N., Theriault, R. L., et al., 1996; Gordon, D. H., 2005; Hortobagyi, G. N., Theriault, R. L., et al., 1998)

## 1.4. Problematik der Compliance bei Bisphosphonat-Therapie

“Drugs don’t work in patients who don’t take them.”

- C. Everett Koop (former US Surgeon general)

Um optimale Therapieergebnisse zu erreichen, ist es notwendig, dass Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden, über einen Zeitraum von mehreren Jahren compliant sind, d.h. die Medikamente regelmäßig und gemäß den Anweisungen des Arztes einnehmen. Wie auch bei anderen für lange Zeit asymptomatischen chronischen Krankheiten (Miller, N. H., 1997) ist die Compliance bei der Einnahme von Bisphosphonaten ein großes Problem. Dieses wurde bereits in zahlreichen Studien bestätigt (Cramer, J. A., Gold, D. T., et al., 2007; Kertes, J., Dushenat, M., et al., 2008; Hadji, P., Claus, V., et al., 2012). Suboptimale Compliance kann schwerwiegende Folgen haben, so haben etwa Patienten mit schlechterer Compliance im Vergleich zu Patienten mit guter Compliance ein stark erhöhtes Risiko für Frakturen (Caro, J. J., Ishak, K. J., et al., 2004).

Als mögliche Gründe wurden in den vorliegenden Studien u.a. die häufig auftretenden Nebenwirkungen (McHorney, C. A., Schousboe, J. T., et al., 2007), Unannehmlichkeiten bei bzw. Komplexität der Einnahme (Lombas, C., Hakim, C., et al., 2001) und fehlendes Wissen über die Effektivität der Therapie (International Osteoporosis Foundation (IOF), 2005) genannt.

## 1.5. Ziele der Studie

Verschiedene Autoren beschrieben in der Vergangenheit eine eher suboptimale Compliance bei der Therapie mit Bisphosphonaten (u.a. Bartl, R., Gotte, S., et al., 2006, Kertes, J., Dushenat, M., et al., 2008, Cramer, J. A., Silverman, S., 2006). Da bekannt ist, dass nur Patienten mit guter Compliance einen positiven Therapieeffekt erleben, ist es wichtig, die Gründe für diese schlechte Compliance zu kennen, um darauf reagieren zu können.

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie der endokrinologischen Arbeitsgruppe der Frauen- und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar unter der

Leitung von Fr. PD Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss beschäftigte sich mit folgenden zu prüfenden Hypothesen:

1. Frauen, die weniger als 50% Compliance aufbringen, haben weniger als 50% Therapieeffekt bzgl. der Veränderung ihrer Knochendichte (Frage des linearen Therapieeffektes).
2. Die Krankheitssituation bei Indikation der Bisphosphonat-Therapie wirkt sich auf die Compliance in der Behandlung aus.
3. Die erlebten Unverträglichkeiten wirken sich auf die Compliance in der Behandlung aus.

Ebenso sollten die Persistenz bei der Therapie und weitere Gründe (abgesehen von Nebenwirkungen) für einen Therapie-Abbruch beschrieben werden. Abschließend sollten Perspektiven zur Verbesserung der Compliance dargestellt werden, die in der weiteren Betreuung von Patientinnen hilfreich sein können.

## 2. Studienteilnehmerinnen und Methoden

### 2.1. Studienplan

Im Rahmen der longitudinalen prospektiven Beobachtungs-Studie wurden Teilnehmerinnen über die Frauen- und Poliklinik der Technischen Universität München (Direktorin: Fr. Prof. Dr. med. Marion Kiechle) rekrutiert. Ziel der Studie war es, die Compliance sowie Persistenz unter Bisphosphonat-Therapie und deren Einfluss auf die Knochendichte der Patientinnen im Verlauf von zwei Jahren systematisch zu untersuchen.

Hierzu wurden Patientinnen mit Indikation zu Bisphosphonat-Therapie regelmäßig alle sechs Monate (0, 6, 12, 18, 24 Monate = Besuche 1-5) zu Compliance und Adhärenz sowie zu Knochenschmerzen, Unverträglichkeiten, Nebenwirkungen und Lebensqualität befragt. Zu Beginn der Studie sowie nach 24 Monaten wurde die Knochendichte mittels DXA-Scan gemessen.

Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe ohne Bisphosphonat-Therapie zu Beginn der Studie und nach 24 Monaten befragt sowie deren Knochendichte bestimmt.

Bei jedem Termin wurden die Teilnehmerinnen der Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich medizinischer Anamnese, unerwünschter Ereignissen sowie zur Bisphosphonat-Therapie befragt (mittels Case Report Form (CRF)). Zudem wurde die Therapiegruppe bei jedem Gesprächstermin, die Kontrollgruppe zu Beginn und Abschluss der Studie einer Befragung mittels QUALEFFO-Fragebogens zu Knochenschmerzen und Lebensqualität unterzogen.

Die Messung der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule sowie der beiden Femora wurde mittels DXA-Scan durchgeführt.

Der zeitliche Ablauf der Studie ist in Tabelle 1 noch einmal dargestellt.

Tabelle 1: Zeitlicher Ablauf der Studie

Besuch	1	2	3	4	5
Monat	0	6	12	18	24
Gruppe Ia-c	BMD-Messung CRF Qualeffo	CRF Qualeffo	CRF Qualeffo	CRF Qualeffo	BMD-Messung CRF Qualeffo
Gruppe II	BMD-Messung Qualeffo	-	-	-	BMD-Messung Qualeffo

## 2.2. Auswahl der Patientinnen

Nach folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patientinnen in die Studie eingeschlossen:

### Einschlusskriterien:

- Indikation zur Bisphosphonat-Therapie aufgrund von
  - ossär metastasiertem Mammakarzinom
  - Einnahme von Aromatase-Inhibitoren und erniedrigter Knochendichte
  - bekannter Osteoporose
- ECOG-Performance-Status 0 oder 1 oder Karnofsky-Performance-Scale  $\geq$  80%<sup>1</sup>
- Lebenserwartung > 2 Jahre
- Alter  $\geq$  45 Jahre
- Vitamin D-Spiegel und Serum-Kalzium im Normbereich
- Schriftliche Einwilligung der Patientin, an der Studie teilzunehmen, mit dem Prüfarzt zu kommunizieren sowie die Studienkonditionen einzuhalten

### Ausschlusskriterien:

- Männliche Patienten
- Schwangerschaft oder stillende Frauen
- Hyperparathyreoidismus
- Unbehandelte Hyperthyreose
- Bekannte Einschränkung der Nierenfunktion oder Nierensteine
- Magenerkrankungen, rezidivierende Gastritis oder Ösophagitis
- Bekanntes Vorhofflimmern
- Hyperkalzämie
- Lebenserwartung < 2 Jahre

---

<sup>1</sup> Erklärung siehe Anhang

## 2.3. Anamnesefragebogen

### 2.3.1. Basisuntersuchung

Zu Beginn der Studie wurden alle Teilnehmerinnen einer strukturierten Basisanamnese unterzogen. Dabei wurden Angaben zu Alter, Gewicht zum Befragungszeitpunkt sowie im Alter von 25 Jahren, Größe, die bisherige Einnahme von Bisphosphonaten und Begleitmedikation erhoben. Im Rahmen der internistischen Anamnese wurden bekannte Erkrankungen der Schilddrüse, des Herz-/Kreislaufsystems, der Niere, Leber, Lunge und des Skeletts erfasst. Außerdem wurden besondere Ernährungsgewohnheiten- bzw. Einschränkungen dokumentiert. Bezüglich der chirurgischen Anamnese wurden vorausgegangene Operationen sowie Knochenbrüche erfasst. Die Teilnehmerinnen wurden zusätzlich gebeten, Angaben zur Familienanamnese bezüglich folgender Krankheiten zu machen: Osteoporose, Mammakarzinom, gynäkologische Karzinome. In der gynäkologischen Anamnese wurden die Frauen zu Menarche und Anzahl von Graviditäten, Paritäten und Aborten befragt. Außerdem wurde gesondert auf gynäkologische Operationen (Hysterektomie und Adnektomie) eingegangen. Des Weiteren wurde eine Zyklusanamnese erhoben, in der auf die letzte Periode, Zyklusunregelmäßigkeiten, Zeitpunkt und Dauer etwaiger Hormonsubstitutionen und Wechseljahresbeschwerden eingegangen wurde.

Die Medikamente, die die Patientinnen zusätzlich zur Bisphosphonat-Therapie einnahmen (falls zutreffend), wurden ebenfalls dokumentiert.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom in der Vorgeschichte wurde eine detaillierte Anamnese diesbezüglich erhoben. In diesem Zusammenhang wurden ggf. auch Art, Zeitpunkt und Dauer einer Chemo-, Radio- und Antikörpertherapie dokumentiert. Genauer wurde ebenfalls auf Art, Zeitpunkt und Dauer endokriner Therapie eingegangen.

Zudem erfasste der Anamnesebogen die Lebensgewohnheiten der Studienteilnehmerinnen. Dabei wurden die Anzahl der Personen im Haushalt, Berufstätigkeit und möglicher Schichtdienst erfragt. Die alltägliche Aktivität der Patientin wurde als überwiegend sitzend, überwiegend stehend/laufend, ausgewogen oder körperlich stark belastend charakterisiert. Der aktuelle und frühere

Nikotinkonsum wurden in Packungen pro Jahr, außerdem die Anzahl der Jahre des Konsums erfasst.

Es wurde des Weiteren eine Befindlichkeitseinschätzung durch die Patientin durchgeführt: Die Themen familiäre Situation, Beruf, Osteoporose, Herz-/Kreislaufkrankungen und Krebserkrankungen wurden jeweils dahingehend bewertet, wie sehr sie die Teilnehmerin beschäftigten (Skala von 0 = „gar nicht“ bis 10 = „sehr“).

Den Patientinnen mit Bisphosphonat-Therapie wurde ein Patiententagebuch ausgehändigt, um medikamentenassoziierte Beschwerden, Medikationsänderungen und wichtige Ereignisse zu dokumentieren und das spätere Nachvollziehen zu erleichtern.

### **2.3.2. Zwischenfragebogen (Besuche 2 bis 5)**

Die Patientinnen mit Indikation zur Bisphosphonat-Therapie wurden bei den halbjährlichen Follow-up-Visiten (Besuche 2 bis 5), die Kontrollteilnehmerinnen nach zwei Jahren zu aktuellem Gewicht und dem möglichen Auftreten eines Mammakarzinoms während des Studienverlaufs befragt. Es wurden außerdem mögliche unerwünschte Ereignisse erfasst, wobei bei der Befragung besonders auf möglichen Nebenwirkungen der Bisphosphonat-Einnahme eingegangen wurde.

Die Applikation, Gabe und Präparat des Bisphosphonats wurde ebenso erfragt wie die letzte und erste Einnahme des Medikaments sowie etwaige Änderungen der Begleitmedikation.

### **2.4. Definition Compliance und Persistenz**

Die Begriffe Compliance und Persistenz werden in der Literatur unterschiedlich definiert und verwendet. Die International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) definiert die Compliance in einer Studie zur Klärung der Begrifflichkeiten wie folgt: Sie wird festgesetzt als das Ausmaß, in dem der Patient die Medikation in Übereinstimmung mit dem vom Arzt festgelegten Einnahmeintervall und der verschriebenen Dosis einnimmt. Sie wird über eine

Zeitspanne gemessen und als Prozentsatz angegeben. Meistens wird als Annäherung an die tatsächliche Compliance die so genannte Medication Possession Rate (MPR) als Maßzahl herangezogen. Als MPR wird die Anzahl der ausgegebenen Dosen über die gesamte Zeit der Ausgabe bezeichnet. Hiermit wird also angenommen, dass der Patient das Medikament ab dem Zeitpunkt des Rezepteinlösens wie vom Arzt verschrieben einnimmt. (Cramer, J. A., Roy, A., et al., 2008)

Da bei dieser Studie nicht die Möglichkeit bestand, die Compliance als MPR zu messen, wurden die Patientinnen gefragt, ob sie das Medikament regelgerecht eingenommen hatten. Falls dies nicht der Fall war, wurde zusätzlich erfragt, in welchem Zeitraum keine korrekte Einnahme bestand bzw. aus welchem Grund das Medikament nicht eingenommen wurde.

Weiterhin wurde bei jedem Besuch gesondert erfragt, wann das Medikament zuletzt eingenommen wurde und dann verglichen, ob dies mit dem Einnahmeregime vereinbar war. Unstimmigkeiten, die sich hierbei ergaben, gingen in die Compliance-Berechnung mit ein.

Insgesamt wurde die Compliance folgendermaßen definiert:

$$Compliance [\%] = \frac{\text{Unterbrechung [Monate]}}{\text{gesamte planmäßige Einnahme der BP während Studie [Monate]}} \cdot 100$$

In Studien wurde belegt, dass eine Compliance von mindestens 80% zu einem Therapieerfolg führt. Diese Grenze wird deshalb als „therapeutisch relevante Compliance“ und somit als „gute Compliance“ bezeichnet (Bartl, R., Gotte, S., et al., 2006).

Der Wechsel zu einem anderen Bisphosphonat-Präparat wurde nicht als Non-Compliance gewertet, jedoch gesondert betrachtet.

Die Persistenz wird von der ISPOR als die Zeit von der Initiierung bis zum endgültigen Abbruch der Therapie definiert (Cramer, J. A., Roy, A., et al., 2008). In dieser Studie wird die Persistenz erfasst, indem die Patientinnen gezielt dazu befragt

werden, ob sie das Bisphosphonat noch einnehmen oder nicht. Gibt eine Patientin an, die Therapie endgültig beendet zu haben, gilt sie als nicht persistent.

## **2.5. Knochendichtemessungen**

Die Knochendichtemessungen der Studienteilnehmerinnen erfolgten in der Nuklearmedizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. med. Markus Schwaiger) mittels Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DXA), wie es der Standard des DVO vorsieht.

Bei jeder Patientin wurde, sofern möglich, die Knochendichte beider Femora sowie der Lendenwirbelkörper bestimmt. Die Ergebnisse dieser Messungen wurden sowohl als absolute Messwerte in  $\text{g/cm}^2$  angegeben als auch als T-Score. Letzterer vergleicht die Knochendichte der entsprechenden Patientin mit einem Kollektiv aus 30jährigen Frauen und wird als Standardabweichung vom Durchschnitt der Knochendichte dieses Kollektivs ausgedrückt.

## **2.6. QUALEFFO-Fragebogen**

Um die Lebensqualität der Studienteilnehmerinnen zu evaluieren, wurde der QUALEFFO-Fragebogen der International Osteoporosis Foundation (IOF) herangezogen. Die Patientinnen wurden bei jedem Besuch gebeten, den Fragebogen selbstständig auszufüllen, nachdem sie vorher durch den Befragenden angeleitet worden waren.

Der QUALEFFO-Fragebogen umfasst 41 Fragen in fünf Kategorien (Schmerzen, „physical function“, Freizeit und soziale Aktivitäten, Wahrnehmung der eigenen Gesundheit, Stimmung). Aus drei bis fünf Antwortmöglichkeiten konnten die Patientinnen stets nur eine auswählen. In der Auswertung wurden die Antworten in ein Punktesystem umgerechnet.

Der Fragebogen ist in der Lage, valide, reproduzierbar und objektiv zwischen Patienten mit vertebrealen osteoporotischen Frakturen und Kontrollpatienten zu unterscheiden und erlaubt dabei eine adäquate Einschätzung der individuellen Lebensqualität. (Lips, P., Cooper, C., et al., 1999)

Zur Auswertung wurden einige ausgewählte, für die Studie relevante Fragen herangezogen (in Klammern die mögliche Punktevergabe):

Frage 20: Wie oft waren Sie während der letzten Wochen draußen? (1 - jeden Tag bis 5 – weniger als einmal pro Woche)

Frage 22: Sind Sie durch Veränderungen Ihrer Figur infolge Osteoporose betroffen? (1 – überhaupt nicht bis 5 - sehr schwer)

Frage 23: Sind Sie in der Lage irgendeine Art Sport auszuüben? (1 - ja bis 3 – nein, überhaupt nicht)

Frage 29: Beeinträchtigen Ihre Rückenschmerzen oder Ihre Behinderung Ihr Intimleben? (1 – nein, überhaupt nicht bis 4 – schwer)

Frage 30: Würden Sie sagen, für Ihr Alter ist Ihr Gesundheitszustand allgemein ...? (1 – ausgezeichnet bis 5 – schlecht)

Frage 31: Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen? (1 – ausgezeichnet bis 5 – schlecht)

Frage 32: Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität im Vergleich zu vor 10 Jahren einschätzen? ( 1 – jetzt viel besser bis 5 – jetzt viel schlechter)

Die in dieser Arbeit angegebene Punktezahl für einzelne Fragen stellt den Durchschnittswert aller ausgefüllten Fragebögen dar und wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Durchschnittspunktezahl} = \frac{\sum \text{Punktezahl der beantworteten Frage}}{\text{Anzahl der beantworteten Fragen}}$$

Der gesamte QUALEFFO-Fragebogen befindet sich im Anhang.

## 2.7. Statistik

Die für die Studie erhobenen Daten wurden in Patientenakten gesammelt und in Excel-Tabellen übertragen. Die statistischen Auswertungen dieser Arbeit wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der

Technischen Universität München (IMSE) mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 19.0) durchgeführt.

Für alle quantitativen Testgrößen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt, qualitative Testgrößen wurden mittels Häufigkeitsbestimmung dargestellt. Qualitative Testgrößen wurden mit Hilfe des exakten Tests von Fisher, quantitativen mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz getestet. Beim Vergleich von mehr als zwei Variablen wurde mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) getestet.

Als Signifikanzniveau wurde 5% angesetzt, d.h. die Ablehnung der Nullhypothese erfolgte bei einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 95%. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Gruppeneinteilung und Studienverlauf

Für die Studie konnten 104 Teilnehmerinnen rekrutiert werden. Die 41 Studienteilnehmerinnen, die eine Bisphosphonat-Therapie bekamen, wurden in Gruppe I zusammengefasst. Die Kontrollgruppe (Gruppe II) bestand aus 63 Frauen, die keine Bisphosphonate erhielten.

Die Patientinnen der Gruppe I wurden ihrer Grunderkrankung entsprechend in drei Untergruppen eingeteilt: Gruppe Ia bildeten die Patientinnen, bei denen die Therapie mit einem Bisphosphonat aufgrund eines ossär metastasierten Mammakarzinoms indiziert war (n=5; 12,2 %). Patientinnen, die aufgrund ihres Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms und der damit verbundenen Einnahme von Aromatase-Inhibitoren ein Bisphosphonat bekamen, wurden in Gruppe Ib zusammengefasst (n=19; 46,3 %). Gruppe Ic bildeten schließlich die Frauen, bei denen die Therapieindikation mit Bisphosphonaten wegen einer manifesten Osteoporose bestand (n=17; 41,5%).

Insgesamt wurden 14 (13,5 %) Teilnehmerinnen von der Endauswertung ausgeschlossen: Eine Patientin aus Gruppe Ia, drei Patientinnen aus Gruppe Ib sowie neun Frauen aus der Kontrollgruppe II. Acht Patientinnen schieden auf eigenen Wunsch aus („lost to follow-up“), vier Patientinnen beendeten die Teilnahme an der Studie aufgrund von neu aufgetretenen schwerwiegenden Erkrankungen (schwerer Progress der Mammakarzinom-Erkrankung, Apoplex, Myelodysplastisches Syndrom und Leukämie), eine Patientin der Kontrollgruppe verstarb überraschend an den Folgen ihres Mammakarzinoms.

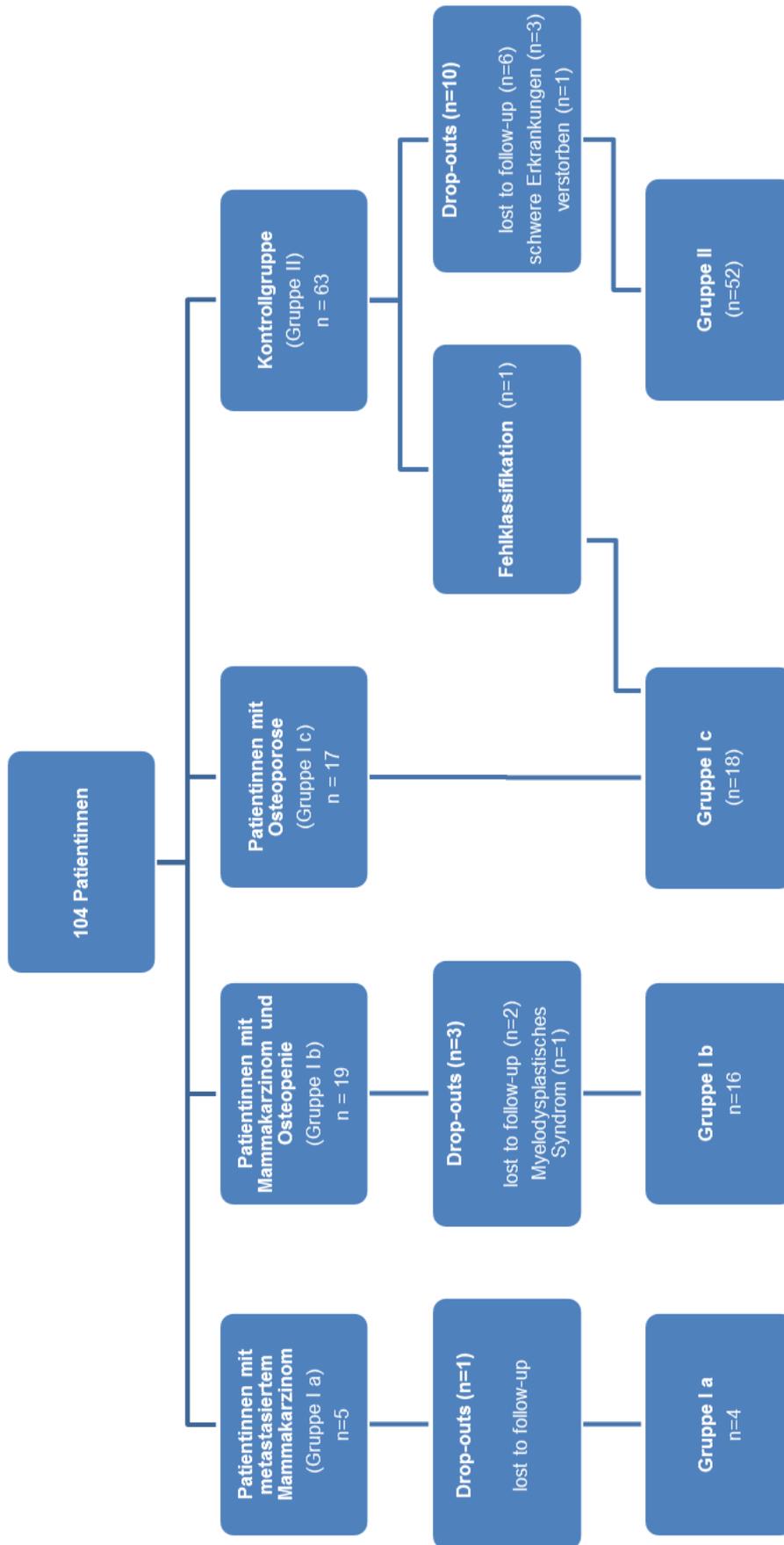


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Gruppeneinteilung

Es ergab sich folgende Verteilung der Studienteilnehmerinnen (N=90):

- Gruppe Ia: n=4 (4,44%)
- Gruppe Ib: n=16 (17,87%)
- Gruppe Ic: n=18 (20,0%)
- Gruppe II: n=52 (57,78%)

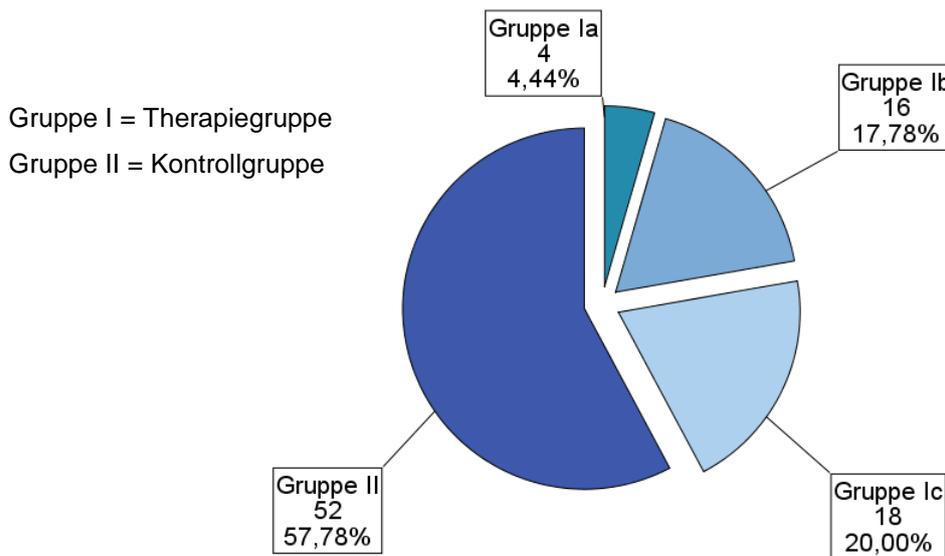


Abbildung 2: Gruppenverteilung

Im Verlauf der Beobachtung über jeweils zwei Jahre stellte sich heraus, dass eine Patientin der Kontrollgruppe über den gesamten Zeitraum mit Bisphosphonaten behandelt wurde, dies allerdings beim Einschluss in die Studie nicht angegeben hatte. Sie wurde zur Auswertung aufgrund der Indikation zur Bisphosphonat-Therapie der Gruppe Ic zugeteilt.

Bei zwei weiteren Patientinnen wurde im Verlauf der Studie die Indikation zur Bisphosphonat-Therapie gestellt: Bei einer Patientin wurden Becken- und Wirbelsäulenmetastasen diagnostiziert, weswegen 14 Monate nach der ersten Knochendichtemessung mit einer Bisphosphonat-Therapie begonnen wurde. Bei einer weiteren Patientin der Gruppe II wurde fünf Monate vor Abschluss der Studie durch den Hausarzt eine Bisphosphonat-Therapie begonnen.

Wegen der im Vergleich zur Studiendauer kurzen Einnahmedauer der Bisphosphonate verblieben die beiden Patientinnen trotzdem in Kontrollgruppe II.

82 Patientinnen absolvierten alle geforderten Besuche, sechs Patientinnen erschienen zu einem, eine Patientin zu zwei Besuchen und die Patientin, die nachträglich umklassifiziert wurde, zu drei Besuchen nicht.

Für die Therapiegruppe I betrug die durchschnittliche Zeit zwischen den einzelnen Besuchen, die alle sechs Monate geplant waren, 5,8 ( $\pm 0,6$ ) Monate. Die längste Zeit zwischen zwei einzelnen Besuchen betrug 7,8, die kürzeste 4,8 Monate. Diese Berechnung bezieht sich auf die Patientinnen, die alle geforderten Besuche absolvierten.

Die durchschnittliche Zeit zwischen Studieneinschluss, d.h. dem ersten Gesprächstermin, und dem letzten Studienbesuch betrug für alle eingeschlossenen Patientinnen 24,7 ( $\pm 1,5$ ) Monate. Die maximale Zeit zwischen dem ersten und letzten Besuch betrug 32 Monate, die minimale 21 Monate.

Die durchschnittliche Zeit zwischen den Knochendichtemessungen betrug 25,2 ( $\pm 1,5$ ) Monate. Es lagen mindestens 23 und maximal 31 Monate zwischen der ersten und zweiten DXA-Messung.

## **3.2. Charakterisierung der Studienteilnehmerinnen**

### **3.2.1. Beschreibung des Gesamtkollektivs**

Die Daten von 90 Patientinnen konnten zur Auswertung herangezogen werden.

Zu Beginn der Studie waren die Studienteilnehmerinnen durchschnittlich 62,4 ( $\pm 7,0$ ) Jahre alt, wobei die älteste Patientin 79, die jüngste 47 Jahre alt war. Die Patientinnen waren im Mittel 1,63 ( $\pm 0,06$ ) m groß. Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI), der sich aus dem Körpergewicht in kg dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in m berechnet, betrug 25,44 ( $\pm 4,23$ ) kg/m<sup>2</sup>.

Die Frauen hatten im Durchschnitt 2,2 Risikofaktoren für Osteoporose, wobei als Risikofaktoren folgende gewertet wurden:

- niedriges Körpergewicht (< 57 kg) oder starker Gewichtsverlust von > 10 kg in den letzten sechs Monaten
- positive Familienanamnese für Osteoporose
- Immobilität
- starke akute Rückenschmerzen
- Knochenbrüche
- Rauchen
- geringe Sonnenlichtexposition
- Menopause  $\leq$  45. Lebensjahr
- Milchunverträglichkeit
- Kortisoneinnahme

Die erste Messung der Knochendichte mittels DXA-Scan zeigte eine durchschnittliche Knochendichte an der LWS von  $1,012 (\pm 0,150)$  g/cm<sup>2</sup>, was einem durchschnittlichen T-Score von  $-1,30 (\pm 1,20)$  entspricht. Am linken Femur betrug die Knochendichte  $0,930 (\pm 0,121)$  g/cm<sup>2</sup> bzw. T-Score  $-0,59 (\pm 1,0)$ . Am rechten Femur wurde ein Knochendichtemittelwert von  $0,928 (\pm 0,123)$  g/cm<sup>2</sup> sowie ein mittlerer T-Score von  $-0,57 (\pm 1,03)$  gemessen.

Die Patientinnen nahmen zusätzlich zur Bisphosphonat-Therapie durchschnittlich  $3,10 (\pm 2,45)$  Medikamente ein. Dabei wurde Bedarfsmedikation nicht mit eingerechnet, Nahrungsergänzungsmittel wie Spurenelemente und alternative Therapien wie z.B. Misteltherapie jedoch mitgezählt.

Beim Ausfüllen des QUALEFFO-Fragebogens gaben die Patientinnen an, dass sie insgesamt in den letzten Wochen fast täglich im Freien waren ( $1,3 \pm 0,6$  Punkte), sie waren kaum merklich von Körperveränderungen aufgrund ihrer Osteoporose betroffen ( $1,6 \pm 0,7$  Punkte) und waren (teils mit Einschränkungen) in der Lage, Sport auszuüben ( $1,5 \pm 0,5$  Punkte). Die Patientinnen mit einem Partner gaben an, dass ihr Intimleben durch ihre Krankheit eher nicht gestört wurde ( $1,4 \pm 0,7$  Punkte).

Durchschnittlich schätzten die Frauen ihren Gesundheitszustand als zufriedenstellend ein ( $2,6 \pm 0,8$  Punkte). Ihre Lebensqualität in der letzten Woche vor der jeweiligen Befragung bewerteten sie durchschnittlich als zufriedenstellend, wobei sie ihre jetzige Lebensqualität im Vergleich zu vor zehn Jahren im Mittel als jetzt leicht verschlechtert empfanden ( $2,6 \pm 0,8$  sowie  $3,8 \pm 0,8$  Punkte).

Die Studienteilnehmerinnen gaben an, dass die folgenden Themen sie auf einer Skala von 0 (= „gar nicht“) bis 10 (= „sehr“) wie folgt beschäftigten: Osteoporose bewerteten die Frauen durchschnittlich mit  $2,0 (\pm 2,5)$ , Herz-Kreislaufkrankungen mit  $1,7 (\pm 2,5)$  und Krebserkrankungen mit  $4,7 (\pm 3,2)$  (Tabelle 2).

Tabelle 2: Charakterisierung des Gesamtkollektivs (N=90) zu Beginn der Studie

	n	Mittelwert	± SD	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	90	62,4	7,0	47,0	79,0
Größe (m)	90	1,63	0,06	1,50	1,78
Gewicht kg)	90	67,4	10,9	44,0	103,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	90	25,44	4,23	16,90	41,30
Risikofaktoren für Osteoporose (n)	89	2,19	1,36	0	5
Knochendichte LWS (g/cm <sup>2</sup> )	89	1,012	0,150	0,712	1,375
T-Score LWS	89	-1,30	1,20	-3,8	1,6
Knochendichte linkes Femur (g/cm <sup>2</sup> )	89	0,930	0,121	0,698	1,312
T-Score linkes Femur	89	-0,56	1,0	-2,5	2,6
Knochendichte rechtes Femur (g/cm <sup>2</sup> )	88	0,928	0,123	0,691	1,369
T-Score rechtes Femur	88	-0,57	1,03	-2,6	3,1
Anzahl Medikamente (n)	90	3,1	2,5	0	11
Aufenthalt im Freien (Tage pro Woche) <sup>2</sup>	90	1,3	0,6	1	4
Einschätzung der Körperveränderungen <sup>3</sup>	90	1,6	0,7	1	4
Sport <sup>4</sup>	90	1,5	0,5	1	3
Intimleben <sup>5</sup>	73	1,4	0,7	1	4
Gesundheitszustand <sup>6</sup>	90	2,6	0,8	1	4
Lebensqualität letzte Woche <sup>7</sup>	90	2,6	0,8	1	5
Lebensqualität vgl. zu vor 10 J. <sup>8</sup>	90	3,8	0,8	2	5
Beschäftigung mit Osteoporose <sup>9</sup>	90	2,0	2,5	0,0	8,0
Beschäftigung mit Herzkreislauf <sup>9</sup>	90	1,7	2,5	0,0	10,0
Beschäftigung mit Krebserkrankung <sup>9</sup>	90	4,7	3,2	0,0	10,0

<sup>2</sup> Wie oft waren Sie während der letzten Wochen draußen? (1 - jeden Tag bis 5 – weniger als einmal pro Woche)

<sup>3</sup> Sind Sie durch Veränderungen Ihrer Figur infolge Osteoporose betroffen (z.B. Verlust an Körpergröße, Zunahme des Leibesumfangs, Form Ihres Rückens)? (1 – überhaupt nicht bis 5 - sehr schwer)

<sup>4</sup> Sind Sie in der Lage irgendeine Art Sport auszuüben? (1 - ja bis 3 – nein, überhaupt nicht)

<sup>5</sup> Beeinträchtigen Ihre Rückenschmerzen oder Ihre Behinderung Ihr Intimleben? (1 – nein, überhaupt nicht bis 4 – schwer)

<sup>6</sup> Würden Sie sagen, für Ihre Alter ist Ihr Gesundheitszustand allgemein ...? (1 – ausgezeichnet bis 5 – schlecht)

<sup>7</sup> Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen? (1 – ausgezeichnet bis 5 – schlecht)

<sup>8</sup> Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität im Vergleich zu vor 10 Jahren einschätzen? (1 – jetzt viel besser bis 5 – jetzt viel schlechter)

<sup>9</sup> Auf einer Skala von 0 (= „gar nicht“) bis 10 (= „sehr“)

72 der 90 Patientinnen hatten ein Mammakarzinom in der Vorgeschichte (80,0%). 49 (54,4%) Frauen waren vor oder während der Studie mit einer Chemotherapie behandelt worden, 46 (51,1%) hatten eine Bestrahlung erhalten.

Insgesamt 12 (13,3%) Patientinnen hatten im Zuge der Mammakarzinom-Behandlung Herceptin erhalten.

64 Teilnehmerinnen (71,1% des Gesamtkollektivs) waren antihormonell behandelt worden, darunter 33 Frauen (36,7%) ausschließlich mit Aromatase-Inhibitoren (AI) und drei Frauen (3,3%) ausschließlich mit Tamoxifen (TAM). Bei 26 Patientinnen wurde die Medikation im Laufe der Behandlung von Tamoxifen auf Aromatase-Inhibitoren umgestellt (43,3%), bei zwei Frauen war es umgekehrt (2,2%).

Während der Beobachtungszeit nahmen noch 32 Frauen nur AI ein (35,6%), die drei Patientinnen mit TAM-Therapie führten diese fort. Bei den Patientinnen mit Therapiewechsel von TAM auf AI erhielten noch 20 die entsprechende endokrine Therapie, die beiden Patientinnen mit Wechsel von AI auf TAM nahmen die Medikamente auch während der Studie.

Die durchschnittliche Dauer der Einnahme von Aromatase-Inhibitoren betrug während der zweijährigen Studiendauer 22,6 ( $\pm$  3,8) Monate, die von Tamoxifen 13,0 ( $\pm$  11,1) Monate. Patientinnen, die von TAM auf AI wechselten, nahmen während der Studie 18,7 ( $\pm$  8,2) Monate Aromatase-Inhibitoren ein. Die Patientinnen, die von AI auf TAM wechselten, erhielten die AI während der Studie für 12 ( $\pm$  7,1) Monate.

39 (43,3%) Frauen nahmen während der Studie Kalzium ein, ebenso 39 nahmen Vitamin D-Präparate. Dabei nahmen 37 (41,1%) beide Medikamente, jeweils zwei nahmen entweder nur Kalzium oder nur Vitamin D ein. Während der Studie betrug die mittlere Einnahmedauer für Kalzium 21,2 ( $\pm$  7,6), für Vitamin D 21,1 ( $\pm$  7,4) Monate (siehe Tab. 3).

Tabelle 3: Mammakarzinom und Vortherapie im Gesamtkollektiv (N=90)

			Einnahmezeit während Studie (Monate)			
	n	%	MW	± SD	Max.	Min.
Herceptin	12	13,3				
Ausschließlich AI (jemals)	33	36,7				
Ausschließlich TAM (jemals)	3	3,3				
Wechsel TAM → AI (jemals)	26	43,3				
Wechsel AI → TAM (jemals)	2	2,2				
Ausschließlich AI (während Studie)	32	35,6	22,6	3,8	26	9
Ausschließlich TAM (während Studie)	3	3,3	13,0	11,1	23	3
Wechsel TAM → AI (während Studie)	20	22,2	18,7*	8,2*	32*	5*
Wechsel AI → TAM (während Studie)	2	2,2	12*	7,1*	17*	7*
Kalzium (während Studie)	39	43,3	21,2	7,6	32	2
Vitamin D (während Studie)	39	4,3	21,1	7,4	32	2

\* gilt nur für AI-Einnahme

### 3.2.2. Vergleich der Untergruppen

Um die Untergruppen vergleichen zu können, wurden die Gruppen Ia und Ib gemeinsam ausgewertet. Zuvor wurde getestet, dass sich durch dieses Zusammenfassen größtenteils keine signifikanten Unterschiede ergaben, obwohl die Knochendichte der adjuvanten Therapiegruppe im Mittel schlechter war als die der metastasierten Patientinnen.

Unterschiede ergaben sich lediglich bei der DXA-Messung der Femora: Die Patientinnen der Gruppe Ia hatten im linken Femur durchschnittlich eine Knochendichte von 0,969 ( $\pm$  0,054) g/cm<sup>2</sup> (entspricht einem T-Score von -0,25  $\pm$  0,42), die Frauen der Gruppe Ib 0,873 ( $\pm$  0,072) g/cm<sup>2</sup> (einem T-Score von -1,02  $\pm$  0,64 entsprechend). Auch die Werte der rechten Femora waren zwischen Gruppe Ia (Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom) mit einer Knochendichte von 0,949 ( $\pm$  0,063) g/cm<sup>2</sup> (T-Score -0,45  $\pm$  0,52) und Gruppe Ib (Patientinnen mit Osteopenie aufgrund von Aromatase-Inhibitor-Einnahme) mit Werten von 0,855 ( $\pm$  0,071) g/cm<sup>2</sup> (T-Score -1,13  $\pm$  0,63) signifikant unterschiedlich.

Im direkten Vergleich der einzelnen Untergruppen miteinander ließ sich feststellen, dass sie sich bezüglich Alter, Größe, Gewicht, BMI und Anzahl der eingenommenen Medikamente nicht signifikant voneinander unterschieden.

Die Patientinnen in Gruppe Ic hatten signifikant mehr Risikofaktoren für Osteoporose als die Frauen in den anderen beiden Gruppen.

Die Patientinnen der Kontrollgruppe II hatten eine signifikant bessere Knochendichte als die Therapiegruppen und waren weniger von osteoporotischen Körperveränderungen wie z.B. Größenminderung oder Buckelbildung betroffen. Ebenso waren sie im Vergleich zu Gruppe Ic eher in der Lage, Sport auszuüben.

Die Patientinnen mit Mammakarzinom und Bisphosphonat-Therapie (Gruppen Ia und Ib) schätzten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 5 allgemein signifikant schlechter ein als der Durchschnitt der Frauen der Kontrollgruppe (3,00 Punkte gegenüber 2,44, p-Wert 0,005). Die Frauen mit Osteoporose (Gruppe Ic) bewerteten ihren Gesundheitszustand mit 2,79 Punkten ebenfalls als schlechter als die Kontrollgruppe (p-Wert > 0,050).

Die Frauen, die an Osteoporose erkrankt waren, beschäftigten sich signifikant mehr mit dieser Krankheit als die anderen Gruppen (4,11 Punkte vs. 2,00 in den Gruppen Ia und Ib sowie 1,21 Punkte in Gruppe II, p-Werte 0,005 sowie 0,000). Die Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs und die Brustkrebspatientinnen unter Aromatase-Inhibitor-Therapie (Gruppe Ia und Ib) beschäftigten sich mehr mit dem Thema Krebserkrankung als die beiden anderen Gruppen (6,05 vs. 3,83 bzw. 4,44 Punkte, p-Werte 0,033 bzw. 0,055).

Bezüglich Alter, Körpergröße und Gewicht bzw. BMI, Anzahl der eingenommenen Medikamente, Aufenthalt im Freien, der Beeinträchtigung des Intimlebens, der Lebensqualität (aktuell und vor 10 Jahren), der Beschäftigung mit Herz-/Kreislauf- und Krebserkrankungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich der Untergruppen untereinander (Teil 1)

	Ia+b (n=20)		Ic (n=18)		II (n=52)		p-Wert		
	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD	Ia+b vs Ic	Ia+b vs II	Ic vs II
Alter (Jahre)	63,7	9,3	63,8	6,0	61,4	6,3	0,973	0,213	0,216
Größe (m)	1,62	0,06	1,61	0,06	1,64	0,06	0,749	0,286	0,161
Gewicht (kg)	69,13	8,54	64,08	13,28	67,82	10,75	0,156	0,649	0,211
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,38	3,44	24,52	4,47	25,39	4,41	0,181	0,379	0,455
RF Osteoporose (n)	1,95	1,28	3,24	1,30	1,94	1,27	0,003*	0,982	0,001*
KD LWS (g/cm <sup>2</sup> )	0,941	0,111	0,878	0,114	1,085	0,128	0,118	0,000*	0,000*
T-Score LWS	-1,90	0,89	-2,37	0,90	-0,72	1,04	0,151	0,000*	0,000*
KD linkes Femur (g/cm <sup>2</sup> )	0,893	0,078	0,851	0,111	0,973	0,120	0,254	0,007*	0,000*
T-Score linkes Femur	-0,87	0,67	-1,26	0,90	-0,24	1,00	0,184	0,010*	0,000*
KD rechtes Femur (g/cm <sup>2</sup> )	0,875	0,078	0,850	0,119	0,972	0,119	0,509	0,002*	0,000*
T-Score rechtes Femur	-1,00	0,66	-1,14	1,08	-0,23	1,00	0,637	0,004*	0,001*
Anzahl Medikamente (n)	3,60	2,09	3,89	2,76	2,63	2,40	0,713	0,132	0,061
Aufenthalt im Freien (pro Woche)	1,27	0,38	1,31	0,54	1,38	0,72	0,839	0,536	0,722
Einschätzung der Körperveränderungen	1,92	0,90	2,10	0,86	1,38	0,48	0,410	0,003*	0,000*
Sport	1,57	0,43	1,69	0,66	1,36	0,50	0,469	0,130	0,022*
Intimleben	1,57	0,91	1,51	0,66	1,33	0,61	0,828	0,229	0,402
Gesundheitszustand	3,00	0,77	2,79	0,71	2,44	0,73	0,390	0,005*	0,085
LQ letzte Woche	2,68	0,67	2,82	0,85	2,44	0,80	0,572	0,257	0,080
LQ vgl. zu vor 10 J.	4,12	0,65	3,74	0,92	3,78	0,79	0,149	0,110	0,861
Beschäftigung mit Osteoporose	2,00	2,64	4,11	2,47	1,21	2,00	0,005*	0,186	0,000*
Beschäftigung mit Herzkreislauf	1,20	2,78	1,61	2,09	2,00	2,56	0,618	0,232	0,575
Beschäftigung mit Krebserkrankung	6,05	2,67	3,83	3,40	4,44	3,21	0,033*	0,055	0,480

\* p-Wert ≤ 0,05

Wortlaut der Fragen aus dem Qualeffo-Fragebogen siehe S. 21

Vier Patientinnen der Gruppen Ia und Ib wurden mit Herceptin behandelt, eine Patientin der Gruppe Ic sowie 7 in der Kontrollgruppe; insgesamt bekamen also zwölf Patientinnen Herceptin.

In Gruppe Ia und Ib hatten acht Frauen im Laufe ihres Lebens einmal Aromatase-Inhibitoren (AI) erhalten, eine Tamoxifen (TAM) und acht waren zunächst mit TAM, danach mit AI behandelt worden. In Gruppe Ic hatte jeweils eine Patientin AI bzw. TAM bekommen, zwei Patientinnen wechselten von TAM auf AI. In der Kontrollgruppe II waren 24 Teilnehmerinnen mit AI behandelt worden, eine mit TAM, 16 wechselten von TAM auf AI und zwei von AI auf TAM.

Während des etwa zweijährigen Beobachtungszeitraumes im Rahmen der Studie nahmen alle acht Patientinnen mit Aromatase-Inhibitoren aus Gruppe Ia und Ib diese weiterhin für durchschnittlich 20,9 ( $\pm 6,5$ ) Monate ein, die Patientin mit Tamoxifen nahm dieses für insgesamt noch 15 Monate ein. Die sechs Frauen mit einem Wechsel von TAM auf AI setzten die Einnahme von AI während der Studie für 12,5 ( $\pm 7,3$ ) Monate fort.

In Gruppe Ic verhielt es sich folgendermaßen: Die Patientin mit AI nahm diese für 23 Monate während der Studie, die Studienteilnehmerin mit TAM-Therapie führte diese für drei Monate fort. Diejenige Patientin mit dem Wechsel von TAM auf AI nahm ihr Medikament über 32 Monate während der Studie ein.

Die 23 Frauen der Kontrollgruppe mit Aromatase-Inhibitor-Therapie nahmen diese für durchschnittlich 21,8 ( $\pm 5,5$ ) Monate ein, die Patientin mit Tamoxifen nahm dieses für 23 Monate. Die 13 Frauen mit Switch von TAM auf AI wurden für 19,9 ( $\pm 7,4$ ) Monate mit Aromatase-Inhibitoren behandelt. Die beiden Patientinnen mit Wechsel von AI auf TAM bekamen die AI für durchschnittlich 12 ( $\pm 7,1$ ) Monate (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Vergleich der Untergruppen untereinander (Teil 2)

	Gruppe Ia+b			Gruppe Ic			Gruppe II		
	n	MW	± SD	n	MW	± SD	n	MW	± SD
Einnahmezeit während Studie (Monate)									
Herceptin	4			1			7		
Ausschließlich AI (jemals)	8			1			24		
Ausschließlich TAM (jemals)	1			1			1		
Wechsel TAM auf AI (jemals)	8			2			16		
Wechsel AI à TAM (jemals)	0			0			2		
Ausschließlich AI (während Studie)	8	20,9	6,5	1	23	-	23	21,8	5,5
Ausschließlich TAM (während Studie)	1	15	-	1	3	-	1	23	-
Wechsel TAM auf AI (während Studie)	6	12,5	7,3	1	32	-	13	19,9	7,4
Wechsel AI auf TAM (während Studie)	0	-	-	0	-	-	2	12	7,1
Kalzium (während Studie)	13	21,7	7,4	12	20,1	9,2	14	21,6	6,8
Vitamin D (während Studie)	13	21,6	7,3	12	20,3	8,9	14	21,3	6,7

In Gruppe Ia wurden vor Studienbeginn zwei von vier Patientinnen mit Bisphosphonaten (im Durchschnitt  $80,0 \pm 69,3$  Monate) behandelt.

Elf Frauen der Gruppe Ib hatten jemals zuvor Bisphosphonate erhalten (durchschnittlich  $28,4 (\pm 20,8)$  Monate).

In Gruppe Ic waren 13 von 18 Patientinnen vor Beginn der Studie im Durchschnitt  $40,8 (\pm 29,9)$  Monate lang mit einem Bisphosphonat therapiert worden.

Auch in Gruppe II waren zwei Patientinnen vor Beginn der Studie im Schnitt für  $37,0 (\pm 24,0)$  Monate mit Bisphosphonaten behandelt worden (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Einnahme von Bisphosphonaten in der Vorgeschichte (in Monaten)

	Anzahl (n)	Anteil (%)	MW	± SD	Min.	Max.	fortlaufend in der Studie (n)
Gruppe Ia (n=4)	2	50	80,0	69,3	31,0	129,0	2
Gruppe Ib (n=16)	11	68,8	28,4	20,8	7,0	67,0	9
Gruppe Ic (n=18)	13	72,2	40,8	29,9	12,0	102,0	10
Gruppe II (n=52)	2	3,8	37,0	24,0	20,0	54,0	0

### 3.3. Akzeptanz und Persistenz

Nach der ersten DXA-Messung wurde für 38 Patientinnen die Indikation zur Bisphosphonat-Therapie gestellt. 37 Patientinnen begannen daraufhin mit der Therapie, eine Patientin lehnte die Behandlung trotz dringender Empfehlung ab. Das ergibt eine Akzeptanz der Therapie von 97,4 %.

Sechs der 37 Patientinnen (16,2%) unterbrachen die Einnahme für eine bestimmte Zeit, zwei Frauen für mehr, vier Frauen für weniger als sechs Monate.

Drei Patientinnen (8,1%) setzten das Medikament im Laufe der Studie ab, hiervon eine Patientin aus Gruppe Ib und zwei aus Gruppe Ic. Eine Patientin begann die Einnahme nach der zweiten DXA-Messung im Rahmen der Studie wieder, da sich ihre Knochendichte erheblich verschlechtert hatte. Eine Patientin fing niemals an, das Medikament einzunehmen, obwohl es ihr, wie oben bereits erwähnt, von den behandelnden Ärzten dringend empfohlen wurde.

Während des Beobachtungszeitraumes änderten acht (21,6%) Patientinnen das Bisphosphonat-Präparat. Darunter blieb es bei drei Frauen bei der gleichen Applikationsform (d.h. orale Einnahme oder intravenöse Gabe), vier wechselten von der Tabletteneinnahme zur intravenösen Verabreichung, eine Patientin stieg von intravenöser Verabreichung auf orale Einnahme um. Bei zwei Patientinnen blieb die Frequenz der Einnahme gleich, eine Frau wechselte auf ein Präparat mit kürzerem Einnahmeintervall, wohingegen bei fünf Frauen die Abstände zwischen den Einnahmen vergrößert wurden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Beschreibung des Verlauf der BP-Einnahme

Art der Veränderung	Anzahl (n)	Anteil (%)
Präparat geändert	8	21,6
gleiche Verabreichung	3	
i.v. → oral	4	
oral → i.v.	1	
gleiche Frequenz	1	
häufiger Einnahme	5	
seltenerer Einnahme	2	
BP pausiert	6	16,2
> 6 Monate	2	
< 6 Monate	4	
BP abgesetzt	3	8,1
nicht mit Einnahme begonnen	1	2,7

Als Gründe für Änderungen der Therapie gaben die Patientinnen am häufigsten (viermal) gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Magenschmerzen an. Zwei Patientinnen war die Art der Einnahme bzw. die Frequenz nicht angenehm. Zwei weitere litten unter grippeähnlichen Beschwerden nach Verabreichung der intravenösen Medikamente, eine Patientin bekam eine Kieferosteonekrose.

In vier Fällen wurde die Therapie wegen anderer medizinischer Gründe unterbrochen, so beispielsweise unaufschiebbare Zahnbehandlungen, zwei weitere Patientinnen setzten die Medikation wegen Nebenwirkungen kurzfristig aus. Eine weitere Patientin pausierte die Therapie kurz vor Studienende, da sie nach einem Bericht im Fernsehen Angst vor Nebenwirkungen bekam.

Zwei der Patientinnen, die die Bisphosphonat-Therapie abgesetzt hatten, gaben als Grund an, der Hausarzt oder Orthopäde habe ihnen dazu geraten bzw. die Therapie als nicht mehr nötig angesehen, eine dieser beiden begann jedoch bei erheblicher Verschlechterung der Knochendichte bei Ende der Studie eine erneute Therapie mit Bisphosphonaten. Eine Patientin setzte die BP aufgrund starker Muskelschmerzen ab.

Tabelle 8: Gründe für Veränderungen der Therapie

Grund	Anzahl (n)
BP geändert (Mehrfachnennungen möglich)	8
gastrointestinale NW	4
grippeähnlich Beschwerden	2
Kieferosteonekrose	1
Einnahmemodus nicht angenehm	2
BP pausiert	5
med. Grund (z.B. Zahnbehandlung)	2
gastrointestinale NW	1
Kieferosteonekrose	1
Angst vor NW	1
abgesetzt	3
Abprache mit HA/Orthopäde	2
Muskelschmerzen	1
nie angefangen	1
Angst vor Medikamenten	1

Aus den vorliegenden Daten lässt sich eine Persistenz von 91,9% berechnen, d.h. 34 von 37 Patientinnen, die mit der Therapie begannen, nahmen sie mit eventuellen Unterbrechungen bzw. Präparatwechseln bis zum Ende ein.

### 3.4. Nebenwirkungen

Während des Beobachtungszeitraumes litten 18 Patientinnen an Nebenwirkungen, sechs von ihnen änderten deshalb die Medikation, die anderen zwölf nahmen die Bisphosphonate trotz der Nebenwirkungen weiterhin gemäß der Empfehlung ein. Eine der sechs Patientinnen, die zunächst das Präparat änderte, führte die Therapie schließlich aufgrund starker Muskelschmerzen nicht mehr fort.

Tabelle 9 stellt die Nebenwirkungen und ihre Konsequenzen dar:

Tabelle 9: Nebenwirkungen (Mehrfachnennungen möglich)

Nebenwirkung	Anzahl (n)	BP geändert (n)	BP abgesetzt (n)
Grippesymptomatik <sup>10</sup>	8	2	0
gastrointestinale Nebenwirkungen <sup>11</sup>	10	4	0
Kieferosteonekrose	1	1	0
Muskelschmerzen	1	0	1
Glieder-/Gelenkschmerzen	1	0	0

Zwei der Patientinnen mit Grippesymptomatik (25,0%) nach einer Bisphosphonat-Infusion wechselten aus diesem Grund das Präparat, eine von ihnen beendete nach dem Wechsel aufgrund von neu aufgetretenen Muskelschmerzen die Bisphosphonat-Therapie.

Vier der Patientinnen mit gastrointestinalen Nebenwirkungen (40,0%) nahmen danach ein anderes Bisphosphonat ein.

Die Patientin, die eine Kieferosteonekrose entwickelte, wechselte nach einer Therapiepause und der Sanierung des Kiefers das Präparat und setzte die Therapie damit ohne weitere Unterbrechung fort.

Die Studienteilnehmerin, die während der Bisphosphonat-Therapie Gelenk- und Gliederschmerzen entwickelte, führte die Behandlung trotzdem fort.

<sup>10</sup> Eine Grippesymptomatik konnte sich z.B. in Abgeschlagenheit, Glieder- und Kopfschmerzen, leichtem Fieber, Appetitlosigkeit sowie Übelkeit und/oder Erbrechen äußern.

<sup>11</sup> Zu den beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen gehörten Übelkeit und/oder Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall.

### 3.5. Compliance

Die Compliance wurde in dieser Studie als Anteil der Unterbrechung der Bisphosphonat-Therapie an der gesamten planmäßigen Einnahmedauer in Monaten definiert. Eine Compliance von  $\geq 80\%$  wird als therapeutisch relevant und damit als gut angesehen.

Zur Ermittlung der Compliance konnten die Daten von 35 der 37 Patientinnen, die eine Bisphosphonat-Therapie erhielten, herangezogen werden. Zwei Patientinnen aus Gruppe Ic brachen die Therapie in Absprache mit dem Hausarzt kurz nach Studienbeginn ab und werden deshalb nicht berücksichtigt. Eine weitere Patientin, deren Daten jedoch in die Auswertung miteinfließen, brach die Therapie nach einem Jahr aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen ab. Für dieses Jahr, in dem die Therapie ordnungsgemäß eingenommen wurde, wurde die Compliance mit 100% bewertet.

Insgesamt ergab sich für die 35 Frauen eine durchschnittliche Compliance von 88,2% ( $\pm 16,7\%$ ). Dabei hatten 28 Frauen eine Compliance von mehr als 80% (80,0% der 35 Patientinnen), sieben Frauen (20,0%) waren mit einer Compliance von unter 80% weniger compliant.

In den einzelnen Therapiegruppen ergaben sich folgende Werte (vgl. Tab. 10 und Abb. 3):

Die vier Frauen aus Gruppe Ia (Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom) wiesen eine durchschnittliche Compliance von 85,2 ( $\pm 19,4\%$ ) auf, wobei eine der Patientinnen eine Compliance von weniger als 80% hatte. In Gruppe Ib (Patientinnen mit AI-Einnahme bei Mammakarzinom und Osteopenie, n=16) war die Compliance im Mittel 92,6 ( $\pm 11,9\%$ ), auch in dieser Gruppe zeigte eine Patientin eine Compliance von unter 80%. In der Therapiegruppe Ic (Patientinnen mit Osteoporose, n=15) betrug die Compliance durchschnittlich 84,3 ( $\pm 20,1\%$ ). Hier wiesen fünf Frauen eine Compliance von unter 80% auf. Die Unterschiede, die sich zwischen den einzelnen Gruppen ergeben, sind nicht signifikant.

Fasst man die Patientinnen mit Brustkrebs (Gruppen Ia und Ib) zusammen, ergibt sich eine durchschnittliche Compliance von 91,1%, wobei 18 Patientinnen eine Compliance von über 80% aufwiesen (90%). Im Vergleich zu den

Osteoporosepatientinnen ergibt sich ein Trend zu eher besserer Compliance: 90% aus diesen Gruppen haben eine gute Compliance gegenüber 66,7% aus Gruppe Ic (p-Wert 0,088).

Tabelle 10: Bisphosphonat-Compliance in den Therapiegruppen

Gruppe	n	Compliance (%)	± SD	Compliance >80% (n)	Compliance < 80% (n)
la	4	85,2	19,4	3 (75%)	1 (25%)
lb	16	92,6	11,9	15 (93,8%)	1 (6,2%)
lc	15	84,3	20,1	10 (66,7%)	5 (33,3%)
Gesamt	35	88,2	16,7	28 (80%)	7 (20%)

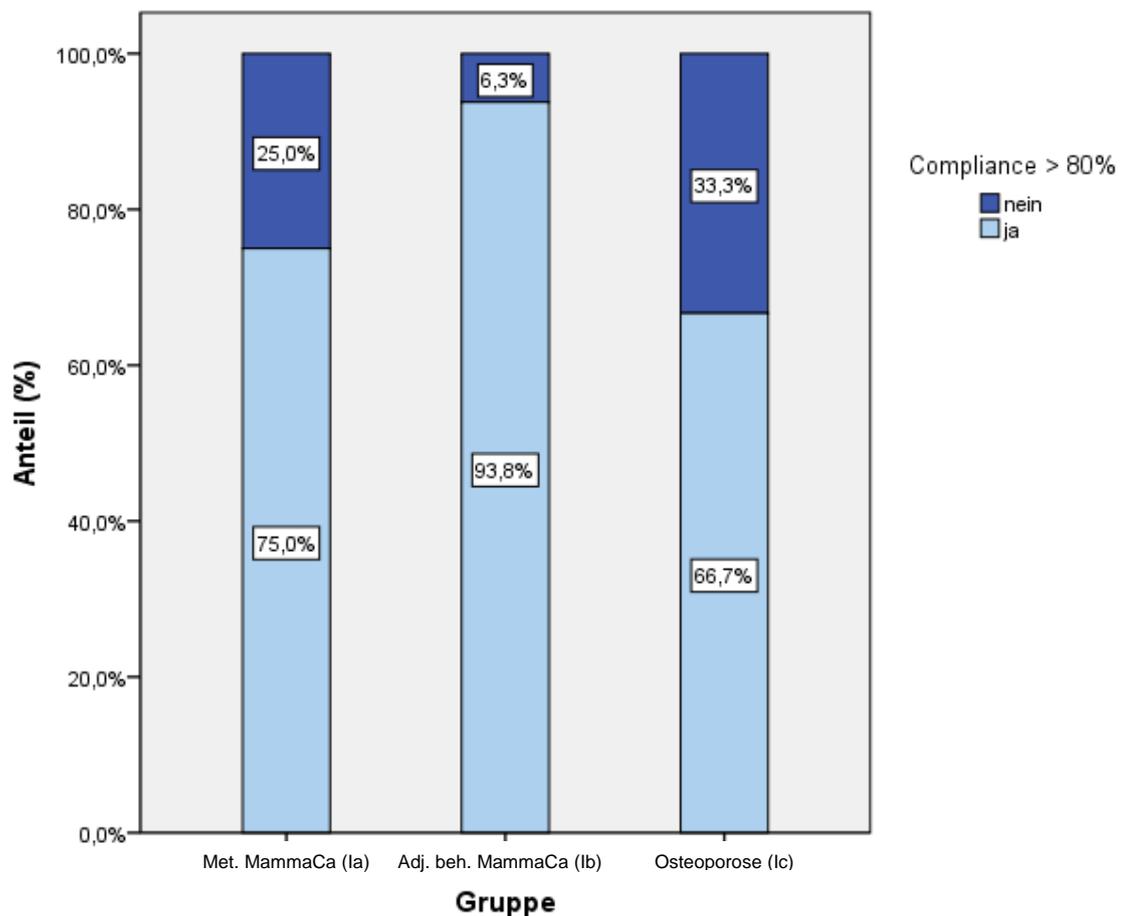


Abbildung 3: Verteilung der Compliance in den Therapiegruppen (Compliance > 80% vs. < 80%)

Gemäß des Einnahme-Modus der BP-Medikation wurden die 37 Patientinnen, die nach der Indikationsstellung mit einer Bisphosphonat-Therapie begannen, in vier weitere Untergruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 (n=13): tägliche oder wöchentlich orale BP-Einnahme
- Gruppe 2 (n=8): monatliche orale BP-Einnahme
- Gruppe 3 (n=12): monatliche oder dreimonatliche intravenöse BP-Verabreichung
- Gruppe 4 (n=4): halbjährliche oder jährliche intravenöse BP-Verabreichung

Dabei erhielten alle vier Patientinnen der Gruppe Ia intravenöse Bisphosphonate entweder monatlich oder alle drei Monate. In Gruppe Ib nahmen sechs Frauen täglich oder einmal wöchentlich orale Bisphosphonate ein, drei nahmen einmal im Monat ein orales Präparat. Ebenfalls drei bekamen einmal im Monat oder alle drei Monate eine Bisphosphonat-Infusion und vier Patientinnen bekamen ihr Medikament einmal im halben bzw. im ganzen Jahr. Sieben Patientinnen der Gruppe Ic nahmen ihr Bisphosphonat einmal täglich bzw. wöchentlich, jeweils fünf Frauen bekamen das Medikament einmal monatlich als Tablette und einmal im Monat bzw. alle drei Monate i.v. verabreicht (vgl. Abb. 4).

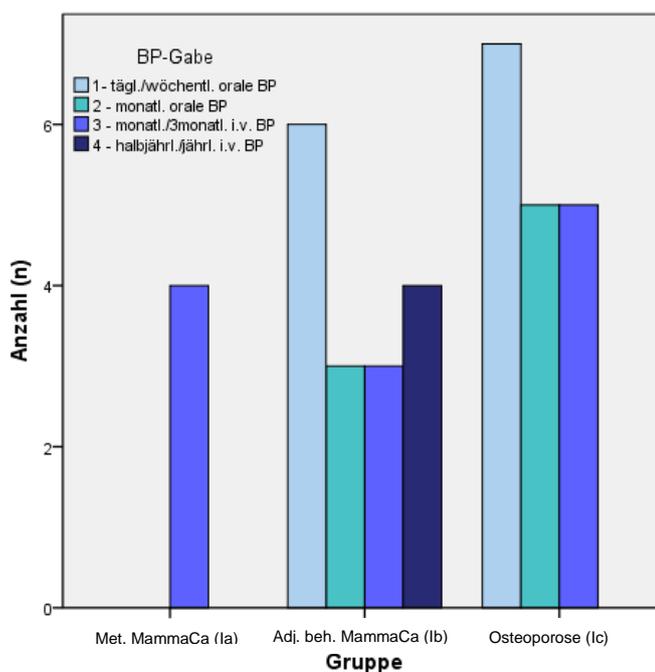


Abbildung 4: Verteilung des Einnahmemodus in den einzelnen Therapiegruppen

Betrachtet man die Verteilung von guter und weniger guter Compliance bezogen auf den ursprünglich festgelegten Bisphosphonat-Einnahmemodus, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Von den Patientinnen, die täglich oder wöchentlich orale Bisphosphonate einnahmen, hatten drei (25%) eine Compliance von unter 80% und neun (75%) von über 80%. Die Frauen mit dem monatlichen oralen Präparat waren zu 14,3% (eine Patientin) weniger compliant und zu 85,7% gut compliant (sechs Patientinnen). Zehn (83,3%) Patientinnen mit monatlicher oder dreimonatlicher Bisphosphonat-Infusion waren zu über 83,3% gut compliant, zwei (16,7%) hatten eine schlechtere Compliance. Von den vier Patientinnen mit halbjährlicher oder jährlicher Infusion war nur eine Patientin (25%) zu weniger als 80% compliant.

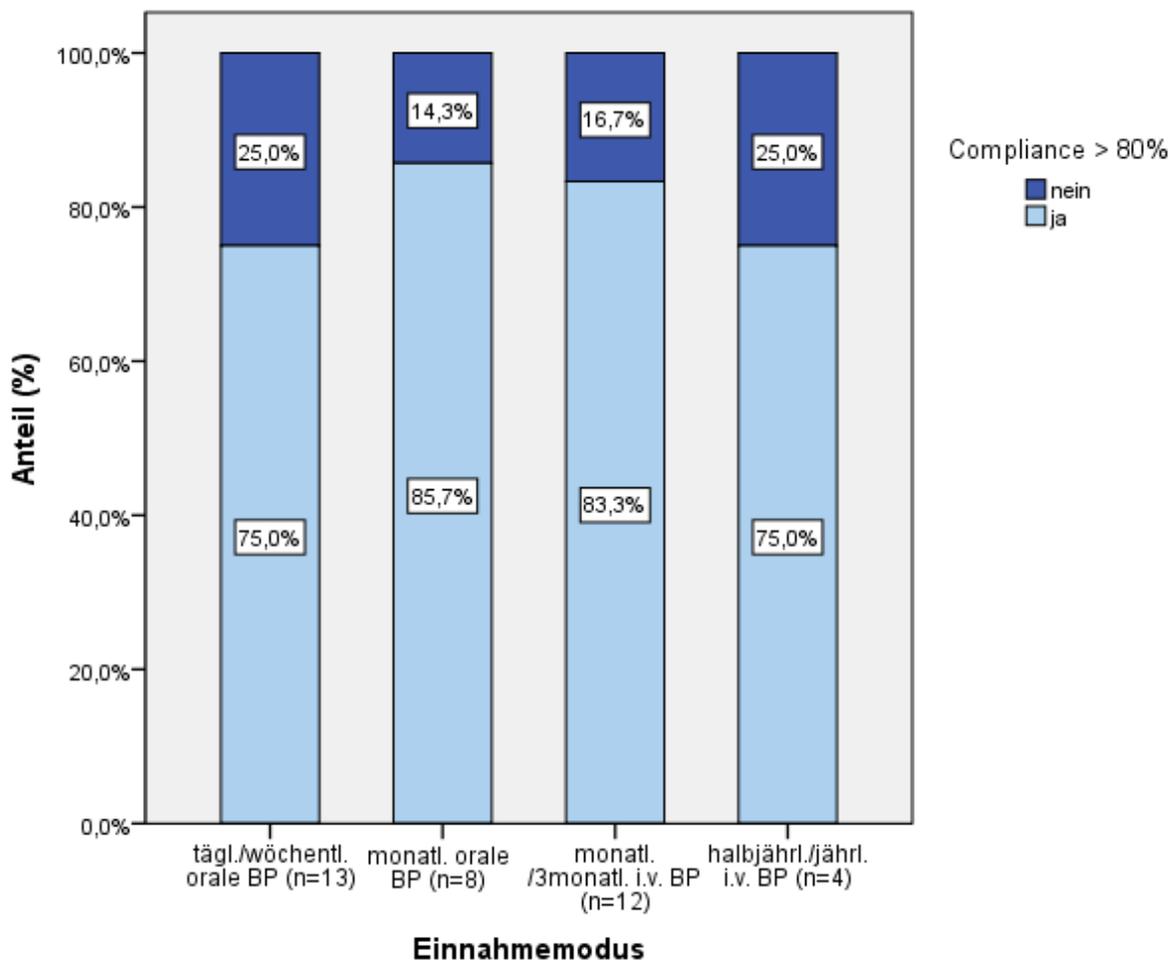


Abbildung 5: Compliance in Abhängigkeit des Einnahmemodus

Vergleicht man die Patientinnen, die im Laufe der Studie zwischen verschiedenen Präparaten wechselten, mit den Frauen, die von Beginn bis zum Ende der Studiendauer das gleiche Medikament einnahmen, so fällt auf, dass von den acht „Wechslern“ vier (50%) eine gute Compliance hatten und die anderen vier eine schlechtere Compliance von unter 80%. Die anderen 27 Patientinnen, die von Beginn an das gleiche BP-Präparat nahmen, hatten zu 88,9% eine Compliance von über 80%, d.h. 24 von diesen 27 Frauen waren gut compliant. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war mit einem p-Wert von 0,033 signifikant.

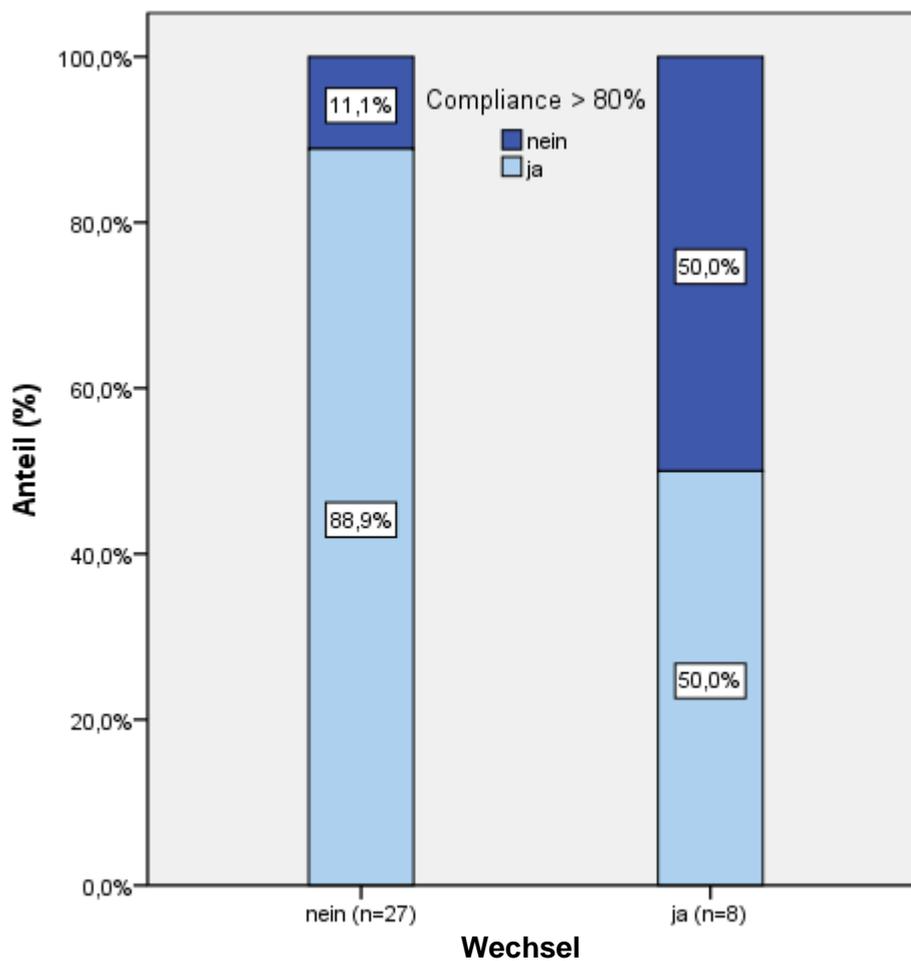


Abbildung 6: Compliance bei „Wechslern“ und „Nicht-Wechslern“

In Abbildung 7 ist die Zeitspanne von der Indikationsstellung bis zum ersten, die Compliance beeinflussenden Event über den Beobachtungszeitraum von zwei Jahren aufgetragen. Als solches Event werden sowohl die erste Änderung des Präparats als auch die Therapiepause oder der Therapieabbruch gewertet.

Bei dieser Betrachtungsweise ergeben sich insgesamt zwölf solche Events.

In Gruppe 1 ergaben sich vier Events (31%), in Gruppe 2 zwei (25%), in Gruppe 3 vier (33%) und in Gruppe 4 zwei Events (50%) (vgl. Tab. 11). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, die sich hierbei ergeben, sind auf Grund der kleinen Fallzahlen nicht signifikant.

Tabelle 11: Compliance gemäß Einnahme-Modus der Medikation

Gruppe	Anzahl (n)	Events (n)	Anteil (%)
Gruppe 1 (tägl./wöchentl. orale BP)	13	4	0,31
Gruppe 2 (monatl. orale BP)	8	2	0,25
Gruppe 3 (monatl./3monatl. i.v. BP)	12	4	0,33
Gruppe 4 (halbjährl./jährl. i.v. BP)	4	2	0,50
Gesamt	37	12	0,32

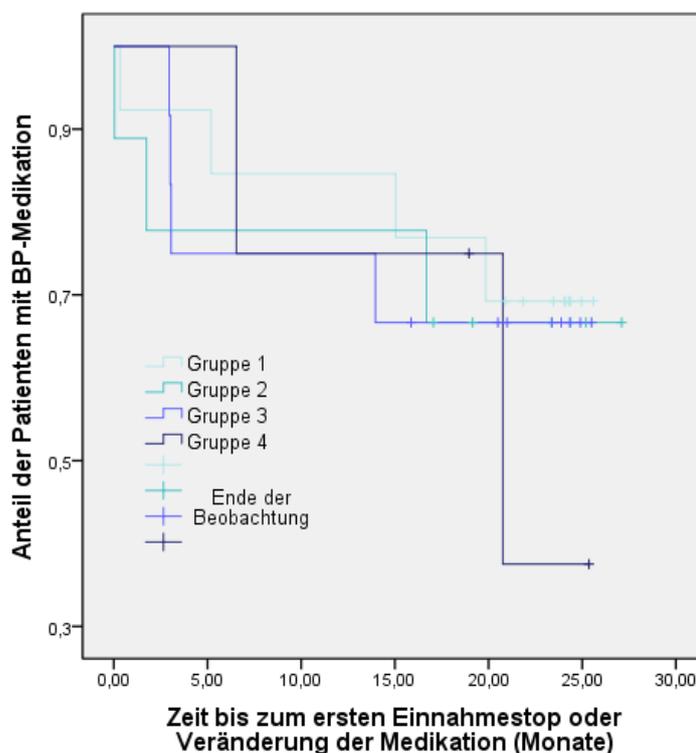


Abbildung 7: Compliance gemäß Einnahme-Modus der Medikation

Im Folgenden werden die Patientinnen, für die eine Compliance von über 80% ermittelt werden konnte, mit denjenigen verglichen, die eine Compliance von weniger als 80% aufwiesen.

Hinsichtlich des Alters ergaben sich in den beiden Untergruppen keine Unterschiede (61,7 ± 5,0 Jahre vs. 64,6 ± 8,4 Jahre).

Für Patientinnen mit geringerer Compliance konnten im Mittel 3,57 Risikofaktoren für Osteoporose erhoben werden, in der Gruppe mit der höheren Compliance waren es im Vergleich mit 2,07 Risikofaktoren etwas weniger. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,015 signifikant.

Bezüglich der ursprünglichen Knochendichte schnitten die Frauen mit der geringeren Compliance durchschnittlich etwas schlechter ab (z.B. T-Score LWS -2,75 ± 0,26 bei schlechterer Compliance vs. -2,0 ± 0,87 bei besserer Compliance; p-Wert 0,021).

Die Unterschiede der folgenden Ergebnisse sind nicht signifikant, lassen aber zum Teil Trends erkennen.

Patientinnen mit schlechterer Compliance nahmen im Durchschnitt mehr Medikamente zusätzlich zur Bisphosphonat-Therapie (4,29 ± 3,15 vs. 3,79 ± 2,23). Ebenso beschäftigten sie sich mehr mit dem Thema Osteoporose (3,14 ± 2,97 vs. 2,75 ± 2,80 Punkte), dafür weniger mit Herz-Kreislauf- oder Krebserkrankungen (1,00 ± 2,24 bzw. 4,57 ± 2,82 Punkte vs. 1,36 ± 2,54 bzw. 5,25 ± 3,27 Punkte).

Die Patientinnen mit schlechterer Compliance gaben an, seltener im Freien gewesen zu sein (1,49 ± 0,76 vs. 1,26 ± 0,38 Punkte), sie waren mehr von Körperveränderungen in Folge ihrer Osteoporose betroffen (2,41 ± 0,82 vs. 1,88 ± 0,90 Punkte) und eher in ihrem Intimleben durch die Krankheit beeinflusst (2,19 ± 1,14 vs. 1,43 ± 0,72 Punkte). Sie konnten weniger Sport machen (1,91 ± 0,60 vs. 1,55 ± 0,53 Punkte), bewerteten ihren Gesundheitszustand (3,11 ± 0,79 vs. 2,82 ± 0,75 Punkte) und die Lebensqualität in der letzten Woche als etwas schlechter (3,04 ± 0,88 vs. 2,61 ± 0,72 Punkte). Alle Patientinnen bewerteten ihre Lebensqualität als etwas schlechter als vor zehn Jahren.

Oben stehende Ergebnisse werden in Tab. 12 genauer dargestellt.

Tabelle 12: Vergleich der Patientinnen mit besserer und geringerer Compliance<sup>12</sup>

	Compliance < 80%		Compliance > 80%		p-Wert
	MW	± SD	MW	± SD	
Alter (Jahre)	61,7	5,0	64,6	8,4	0,264
Risikofaktoren für Osteoporose (n)	3,57	1,13	2,07	1,27	0,015*
T-Score LWS (Ausgangswert)	-2,75	0,26	-2,0	0,868	0,021*
T-Score linkes Femur (Ausgangswert)	-1,40	0,82	-0,90	0,768	0,107
T-Score rechtes Femur (Ausgangswert)	-1,22	0,90	-0,92	0,861	0,455
Anzahl Medikamente (n)	4,29	3,15	3,79	2,23	0,692
Aufenthalt im Freien	1,49	0,76	1,26	0,38	0,498
Körperveränderungen	2,41	0,82	1,88	0,90	0,105
Sport	1,91	0,60	1,55	0,53	0,132
Intimleben	2,19	1,14	1,43	0,72	0,122
Gesundheitszustand	3,11	0,79	2,82	0,75	0,361
Lebensqualität letzte Woche	3,04	0,88	2,61	0,72	0,247
Lebensqualität vgl. zu vor 10 Jahren	3,90	1,29	3,95	0,71	0,708
Beschäftigung mit Osteoporose	3,14	2,97	2,75	2,80	0,613
Beschäftigung mit Herzkreislauf	1,00	2,24	1,36	2,54	0,678
Beschäftigung mit Krebserkrankung	4,57	2,82	5,25	3,27	0,604

\* signifikante p-Werte (p-Wert ≤ 0,050)

<sup>12</sup> Erklärungen zur Tabelle siehe S.19

### 3.6. Verlauf der Knochendichte

#### 3.6.1. Gesamte Knochendichteveränderungen in den Studiengruppen

Zunächst wurde in allen Therapiegruppen der mittlere Knochendichteverlust an Lendenwirbelsäule, rechtem und linkem Femur berechnet.

Dieser ergab in Gruppe Ia für die LWS einen mittleren Verlust von  $-0,27 (\pm 0,90)$  Standardabweichungen, für das linke Femur  $-0,20 (\pm 0,30)$  SD und für das rechte Femur einen Zuwachs an Knochendichte von  $0,40 (\pm 1,15)$  SD.

In Gruppe Ib verloren die Frauen im Schnitt etwas weniger mit  $-0,06 (\pm 0,53)$  SD an der LWS und  $-0,07 (\pm 0,34)$  SD am linken Femur. Die Knochendichte des rechten Femurs veränderte sich durchschnittlich nicht ( $\pm 0,29$  SD).

Die Patientinnen der Gruppe Ic hatten an der LWS einen durchschnittlichen Verlust an Knochendichte von  $-0,24 (\pm 0,47)$  SD, am linken Femur verloren sie  $-0,27 (\pm 0,25)$  SD sowie am rechten Femur  $-0,19 (\pm 0,45)$  SD.

Für die Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe II ergab sich ein Verlust von  $-0,27 (\pm 0,59)$  SD an der LWS,  $-0,17 (\pm 0,35)$  SD am linken Femur und  $-0,26 (\pm 0,366)$  SD am rechten Femur.

Hierbei waren der Unterschied zwischen Gruppe Ib und II für die Messung der LWS und des rechten Femurs signifikant (Patientinnen der Gruppe Ib verloren weniger an Knochendichte; p-Wert jeweils 0,042). Ebenso war der Unterschied zwischen Gruppe Ia und Ic sowie II für die Messung der Knochendichte des rechten Femurs signifikant (Gruppe Ia gewann an Knochendichte hinzu, während die anderen abnahmen; p-Wert 0,015 respektive 0,004).

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass die Knochendichte im Mittel allenfalls leicht abnahm und sich zwischen den einzelnen Untergruppen keine relevanten Unterschiede zeigten (siehe Tab. 13).

Tabelle 13: Knochendichteverlust in allen Studiengruppen

Gruppe	Messort	Knochendichteverlust (Abnahme des T-Scores)			
		Mittelwert	± SD	Minimum	Maximum
Ia	LWS	-0,27	0,90	0,3	-1,3
	linkes Femur	-0,20	0,30	0,1	-0,5
	rechtes Femur	0,40*	1,15	2,1	-0,3
Ib	LWS	-0,05**	0,53	1,3	-0,5
	linkes Femur	-0,07	0,34	0,8	-0,6
	rechtes Femur	0,00**	0,29	0,7	-0,3
Ic	LWS	-0,24	0,47	0,7	-0,9
	linkes Femur	-0,27	0,25	0,1	-0,7
	rechtes Femur	-0,19	0,45	0,6	-1,6
II	LWS	-0,27	0,56	1,0	-1,6
	linkes Femur	-0,17	0,35	0,9	-0,9
	rechtes Femur	-0,26	0,37	0,6	-1,4

\* gegenüber Gruppe Ic und II signifikant (p-Werte 0,015 bzw. 0,004)

\*\* gegenüber Gruppe II signifikant (p-Wert jeweils 0,042)

### 3.6.2. Knochendichteveränderungen in Abhängigkeit der Compliance

Insgesamt ergab sich bei der Betrachtung der Knochendichte in Abhängigkeit von guter und geringerer Compliance kein signifikanter Unterschied. An der Lendenwirbelsäule verloren Patientinnen mit einer Compliance von über 80% 0,07 (± 0,45), Patientinnen mit einer Compliance von unter 80% gewannen im Durchschnitt 0,05 (± 0,52) T-Score-Standardabweichungen dazu. Am linken bzw. rechten Femur verloren Patientinnen mit besserer Compliance 0,018 (± 0,26) bzw. 1,33 (± 0,39) SD, wohingegen die Frauen mit der schlechteren Compliance 0,07 (± 0,49) SD verloren bzw. 0,42 (± 0,89) SD hinzugewannen.

Die Patientinnen in den Gruppe Ia und Ib lassen sich hinsichtlich der Compliance schwer vergleichen, da die Fallzahlen sehr klein waren (Compliance über 80%: n= 18 und Compliance unter 80%: n=1 für LWS und linkes Femur bzw. 2 für das rechte Femur, da bei einer Patientin die Messung nur an letzterem Ort durchgeführt werden konnte). Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse der Auswertung jedoch

trotzdem aufgeführt. Die Patientinnen mit guter Compliance hatten im Mittel einen Knochendichteverlust von 0,10 ( $\pm$  0,50) SD an der LWS, 0,11 ( $\pm$  0,23) SD am linken Femur und 0,06 ( $\pm$  0,23) SD am rechten Femur. Die Patientin mit der schlechteren Compliance gewann 1,30 SD an der LWS sowie 0,80 SD am linken Femur hinzu. Am rechten Femur, an dem bei beiden Frauen mit schlechterer Compliance die Knochendichtemessung durchgeführt werden konnte, gewannen diese im Durchschnitt 1,40 ( $\pm$  1,00) SD hinzu. Der Unterschied an diesem letzten Messort ist im statistischen Test mit einem p-Wert von 0,020 signifikant.

In Gruppe Ic verloren die Patientinnen mit besserer Compliance (n=10) durchschnittlich 0,07 ( $\pm$  0,34) SD an der LWS, 0,25 ( $\pm$  0,26) SD am linken Femur und 0,24 ( $\pm$  0,58) SD am rechten Femur. Die Frauen mit schlechterer Compliance (n=5) verloren im Verlauf der Studie 0,05 ( $\pm$  0,52) SD an der Lendenwirbelsäule, 0,16 ( $\pm$  0,26) SD am linken und 0,075 ( $\pm$  0,126) SD am rechten Femur. Diese nur kleinen Unterschiede sind an keinem der Messorte signifikant (vgl. Tab. 14).

Tabelle 14: Knochendichteverlust in Abhängigkeit der Compliance<sup>13</sup>

Gruppe	Messort	Knochendichteverlust (T-Score)				p-Wert
		Compliance > 80%		Compliance < 80%		
		Mittelwert	$\pm$ SD	Mittelwert	$\pm$ SD	
Ia+b	LWS	-0,10	0,50	1,30	-**	0,099
	linkes Femur	-0,11	0,23	0,80	-**	0,097
	rechtes Femur	-0,06	0,23	1,40	1,00	0,020*
Ic	LWS	-0,07	0,34	-0,05	0,52	0,499
	linkes Femur	-0,25	0,26	-0,18	0,26	0,951
	rechtes Femur	-0,24	0,58	-0,08	0,13	0,564
gesamt	LWS	-0,07	0,45	0,05	0,80	0,946
	linkes Femur	-0,18	0,26	-0,07	0,49	0,962
	rechtes Femur	-0,13	0,39	0,42	0,89	0,126

\* signifikante p-Werte (p-Wert  $\leq$  0,050)

\*\* n=1, da bei der zweiten Patientin an LWS und linkem Femur keine DXA-Messung durchgeführt werden konnte, deshalb keine Berechnung der Standardabweichung möglich.

<sup>13</sup> Erklärung: Ein negativer Wert (z.B. -0,1) bedeutet einen Verlust von bspw. 0,1 Standardabweichungen, positiver Wert dagegen ein Zugewinn an Knochendichte.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Methode

In dieser prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie wurden 90 Frauen mit und ohne Bisphosphonat-Therapie über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet. 38 Frauen hatten eine Indikation zur Bisphosphonat-Therapie: vier Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom (Gruppe Ia), 16 Frauen mit Osteopenie unter adjuvanter Aromastase-Inhibitor-Therapie aufgrund eines Mammakarzinoms (Gruppe Ib) und 18 Frauen mit manifester postmenopausaler Osteoporose (Gruppe Ic). Die Kontrollgruppe II bestand aus 52 Frauen, die keine Bisphosphonate einnahmen.

In der Literatur finden sich hauptsächlich retrospektive Studien zum Thema Compliance bei Bisphosphonat-Therapie, bei denen die Daten nachträglich aus großen Datenbanken erworben wurden (vgl. Bartl, R., Gotte, S., et al., 2006, Cramer, J. A., Gold, D. T., et al., 2007, Hadji, P., Claus, V., et al., 2012). Dabei konnten demographische Daten und auch die Compliance bspw. anhand der Medication Possession Ratio (MPR) sowie die Persistenz gut erfasst werden. Da jedoch kein direkter Patientenkontakt bestand, konnte z.B. durch Beratung oder Umstellen auf ein anderes, besser verträgliches Präparat kein Einfluss auf die Patienten und deren Compliance genommen werden. Deshalb ist es möglich, dass in prospektiven Studien wie der vorliegenden eine bessere Compliance der Teilnehmer beobachtet werden kann.

Die Compliance wurde erfasst, indem die Patientinnen gezielt danach gefragt wurden, ob sie die Medikation regelmäßig eingenommen hatten (Selfreport). Zusätzlich wurde bei den einzelnen Besuchen das Datum der letzten Einnahme erfragt, sodass später verglichen werden konnte, ob dieses mit dem gewünschten Einnahmemodus kompatibel war (Stichprobenvergleich). Aus beiden Methoden wurde schließlich die Compliance berechnet.

In den meisten anderen Studien zur Compliance wird die Compliance mit Hilfe der Medication Possession Ratio (MPR) gemessen (vgl. Bartl, R., Gotte, S., et al., 2006, Hadji, P., Claus, V., et al., 2012, Rietbrock, S., Olson, M., et al., 2009, Kertes, J., Dushenat, M., et al., 2008). Die MPR wird definiert als die Anzahl der ausgegebenen Medikamentendosen über die gesamte Zeit der Ausgabe und als Prozentsatz

angegeben (Cramer, J. A., Roy, A., et al., 2008). Dabei wird angenommen, dass der Patient das Medikament nach der Einlösung des Rezeptes regelmäßig und den Anweisungen des Arztes gemäß einnimmt. Die Erfassung der MPR war im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Auch McHorney et al. verwendeten in ihrer Arbeit nicht ausschließlich die MPR, sondern kombinierten diese mit einer telefonischen Patientenbefragung zum Thema Compliance, um die individuelle Compliance noch genauer beschreiben zu können (McHorney, C. A., Schousboe, J. T., et al., 2007).

Obwohl der Selfreport bekannterweise die Compliance etwas höher einschätzt als Studien, bei der die Compliance mittels Kontrolle der leeren Medikationspackungen gemessen wird (Jasti, S., Siega-Riz, A. M., et al., 2006), ist dies auch bei der MPR nicht ausgeschlossen. Gemessene Compliance ist generell etwas höher als die tatsächliche Compliance außerhalb von Studien, da der Patient sich seiner Überwachung bewusst ist und somit eine höhere Compliance zeigen kann, als er es ohne die Überwachung durch eine Studie tun würde. Diesen Effekt nennt man den Hawthorne-Effekt (Ruddy, K., Mayer, E., et al., 2009). Alternativen zum Selfreport oder der MPR wie etwa das Zählen von nicht eingenommenen Tabletten, die Messung von Blutspiegeln oder die neue Methode des MEMS<sup>14</sup> sind ebenfalls nicht zu 100% akkurat und hätten zusätzlich den Rahmen dieser Studie gesprengt.

Die tatsächliche Compliance kann jedoch mit keiner der hier genannten Methoden klar ermittelt werden.

Um die Lebensqualität der Patientinnen und der Frauen in der Kontrollgruppe zu erfassen, wurde zu jedem Besuch der QUALEFFO ausgeteilt. Einzelne Fragen zu den Themen Körperveränderungen durch Osteoporose, Einschränkungen des täglichen Lebens und Einschätzung des Gesundheitszustandes aus diesem 41 Fragen umfassenden Fragebogen wurden zur Auswertung und zum Vergleich zwischen einzelnen Patientengruppen herangezogen.

Es stehen verschiedene Fragebögen zur Evaluation der Lebensqualität von Patienten zur Verfügung, wobei es allgemeine und krankheitsspezifische Exemplare gibt. Allgemeine Fragebögen wie z.B. das Nottingham Health Profile (NHP) (Hunt, S. M., McEwen, J., et al., 1985) oder die Short Form 36 of the Medical Outcomes Study

---

<sup>14</sup> MEMS = Microelectronic Monitoring System; hierbei wird durch einen „intelligenten Verschluss“ die Anzahl der Öffnungen der Medikamentenverpackung gemessen

(SF-36) (Brazier, J. E., Harper, R., et al., 1992) haben den Vorteil, dass Patienten mit verschiedenen Krankheiten verglichen werden können, sind jedoch inhaltlich eher oberflächlicher gehalten.

Der QUALEFFO-Fragebogen wurde ursprünglich für die Verwendung bei Patienten mit Wirbelkörperfrakturen validiert (Lips, P., Cooper, C., et al., 1999). Andere Fragebögen für Osteoporosepatienten wie das „Osteoporosis Functional Disability Questionnaire“ (OFDQ) (Helves, E., Hodsman, A., et al., 1995) oder das „Osteoporosis Assessment Questionnaire“ (OPAQ) (Randell, A. G., Bhalerao, N., et al., 1998) wären eventuell ebenfalls geeignet gewesen, waren jedoch entweder zu lang oder lagen zu Studienbeginn nicht in einer deutschen Version vor.

Da zur Auswertung nicht der gesamte Fragebogen herangezogen wurde und in der Studie zwar Patientinnen mit verschiedenen Grunderkrankungen betrachtet wurden, es jedoch um ein Medikament gegen Osteoporose bzw. zur Senkung des Frakturrisikos ging, wurde es für vertretbar gehalten, Fragen aus dem QUALEFFO zur Auswertung heranzuziehen, obwohl er strenggenommen nur für Patienten mit Wirbelkörperfrakturen validiert wurde.

Um festzustellen, ob ein Patient eine Knochendichte im Bereich der Osteopenie oder Osteoporose hat, wird u.a. die Dual-Energy X-Ray-Absorptiometrie (DXA) eingesetzt. Dabei wird meistens der Mineralsalzgehalt der Lendenwirbelsäule und beider Femora gemessen (in  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) (Lane, N. E., 2006). Ein Vorteil gegenüber anderen Messverfahren wie z.B. der quantitativen Computertomographie (QCT) ist etwa die niedrigere Strahlenbelastung (um ca. 90% niedriger als die Strahlenbelastung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme, National Osteoporosis Foundation, 2003). Die Genauigkeit ist vergleichbar mit der der QCT-Messung, letztere jedoch birgt den Vorteil einer dreidimensionalen Messung (in  $\text{g}/\text{cm}^3$ ) (Miller, P. D., 1999). Zudem kann die QCT zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen unterscheiden und ist sensitiver im Hinblick auf Knochendichteveränderungen, die durch den höheren Knochenumsatz im trabekulären Knochen verursacht werden (Brunader, R., Shelton, D. K., 2002).

Da laut der Leitlinien des Dachverbandes für Osteoporose (DVO) die DXA der Standard zur Messung der Knochendichte ist und für die Zwecke dieser Studie als

ausreichend erachtet wurde, wurde sie für diese Studie als Grundlage herangezogen.

## **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1. Persistenz**

Die Datenanalyse ergab für die Einnahme von Bisphosphonaten in dieser Studie eine vergleichbar gute Persistenz von 91,9% nach zwei Jahren (34 von 37 Patientinnen nahmen ihr Medikament über die gesamte Studiendauer, eine Patientin aus Gruppe Ib und zwei Frauen aus Gruppe Ic brachen die Therapie ab). Vergleiche zwischen den einzelnen Therapiegruppen oder Einnahmemodi erschienen aufgrund der kleinen Fallzahlen als nicht sinnvoll. Es ist allerdings festzuhalten, dass alle vier Patientinnen aus der Gruppe der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (Gruppe Ia) trotz teilweise schwerer Nebenwirkungen die Therapie über die gesamte Dauer der zwei Jahre fortführten, während es in den anderen beiden Gruppen zu Therapieabbrüchen kam.

Diese Persistenz ist im Vergleich zu den meisten Studien in der Literatur als gut einzuschätzen. So beschrieben Hadji et al. in der retrospektiv angelegten GRAND-Studie eine durchschnittliche Persistenz von 12,9% nach zwei Jahren (27,9% nach einem Jahr). Sie beobachteten über 4000 deutsche Frauen (89,3% über 60 Jahre alt), die aufgrund ihrer Osteoporose eines von sechs verschiedenen oralen Bisphosphonate verschrieben bekamen. Dabei zeigte sich, dass die Patientinnen mit einem Bisphosphonat, das täglich eingenommen werden musste, die schlechteste Persistenz aufwiesen (7,2%). Zwischen wöchentlicher und monatlicher oraler Einnahme ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede im Sinne der Persistenz (28,6% sowie 29,4%) (Hadji, P., Claus, V., et al., 2012). Kertes et al. beobachteten bei ihren knapp 4500 Patientinnen (alle über 45 Jahre alt) eine etwas bessere, jedoch ebenfalls suboptimale Persistenz von 46% über den Zeitraum eines Jahres hinweg. In dieser Studie wurde ebenfalls nur die orale Einnahme von Bisphosphonaten betrachtet. Sie stellten fest, dass es zwischen täglicher und wöchentlicher Einnahme signifikante Unterschiede bzgl. der Persistenz gab (31,6% bzw. 51,7%). Frauen, die von täglicher auf wöchentliche Einnahme (oder vice versa) wechselten, erzielten eine höhere Persistenz. Scheinbar konnte also die Persistenz

verbessert werden, indem auf individuelle Wünsche der Patientinnen eingegangen wurde. Bessere Persistenzraten ergaben sich zudem u.a. bei Frauen mit besserer Versicherung, höherem sozioökonomischem Status und niedrigerem Alter (Kertes, J., Dushenat, M., et al., 2008). Eine bessere Therapiepersistenz konnten Ojeda-Bruno et al. in ihrer prospektiven Studie erzielen, die bei 241 regelmäßig nachuntersuchten Studienteilnehmern (durchschnittliches Alter ca. 70 Jahre, kleiner Anteil an männlichen Patienten) nach vier Jahren eine durchschnittliche Persistenz von 71% fanden. Tatsächlich war die Teilnahme an den Follow-up-Visits die einzige der untersuchten Variablen, die signifikant mit der erhöhten Compliance zusammenhing. (Ojeda-Bruno, S., Naranjo, A., et al., 2011). Dies lässt vermuten, dass durch engeren Arzt-Patienten-Kontakt die Persistenz bzw. die Compliance ebenfalls positiv beeinflusst werden kann.

Zur Persistenz bei intravenöser Gabe von Bisphosphonaten gibt es wenig Literatur, ebenso bei Cancer Induced Bone Disease aufgrund von Mammakarzinom als Indikation für BP. In diesen Fällen scheint die Therapiepersistenz kein vergleichbares Problem darzustellen. Fallowfield et al. stützen diese Theorie in ihrer prospektiven Studie, in der sie Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (79 Frauen zwischen 32 und 96 Jahren) über sechs Monate begleiteten. Hier wurde die Persistenz bei der Therapie mit i.v. Bisphosphonaten nach sechs Monaten als sehr gut beschrieben, die Patientinnen gaben zudem zu 92% an, mit ihrer Therapie zufrieden zu sein (im Vergleich zu 86% bei oraler Einnahme) (Fallowfield, L., Stebbing, J., et al., 2011).

In der Literatur werden bei der Behandlung von Osteoporose Persistenzraten von 12% bis 71% beschrieben. Vermutlich können verschiedene Faktoren wie z.B. der Einnahmemodus, enger Arzt-Patienten-Kontakt, das Eingehen auf individuelle Wünsche der Patientinnen und auch die Grunderkrankung die Persistenz beeinflussen. So sind eventuell die Patientinnen mit einem Mammakarzinom eher sensibilisiert bzw. bereit, eine antiresorptive Medikation im Rahmen der antihormonellen Therapie ihrer Grunderkrankung einzunehmen, als Patientinnen, die „nur“ unter Osteoporose leiden. Eine schwere Krankheit wie eine Krebserkrankung mag den Betroffenen gravierender und (lebens-)bedrohlicher erscheinen als die Osteoporose, zumal die Patientinnen dieser Studie von vergleichsweise wenigen merklichen Körperveränderungen aufgrund der Osteoporose betroffen waren. Eine

nicht fühlbare stark erniedrigte Knochendichte alleine kann den betroffenen Patientinnen als wenig therapiebedürftig imponieren.

In der vorliegenden Studie, in der die Persistenz mit 91,9% nach zwei Jahren als vergleichsweise gut einzuschätzen ist, spielten sowohl die verschiedenen Indikationen zur Bisphosphonat-Therapie, aber höchstwahrscheinlich ebenfalls ein enger Arzt-Patienten-Kontakt sowie das Nebenwirkungsmanagement eine positive Rolle.

#### 4.2.2. Compliance

Insgesamt konnte in dieser Studie eine gute durchschnittliche Compliance von 88,2% beobachtet werden. Dabei waren 80% der Patientinnen zu mehr als 80% compliant, was als gute Compliance angesehen wurde. Im Vergleich zwischen Patientinnen mit Mammakarzinom (Gruppen Ia und Ib) und Osteoporose (Gruppe Ic) waren in den Gruppen Ia und Ib zusammen mehr Patientinnen mit guter Compliance ( $p$ -Wert 0,088). So hatten die Patientinnen mit Mammakarzinom eine durchschnittliche Compliance von 91,1%, wohingegen die Osteoporosepatientinnen mit 84,3% eine etwas schlechtere Compliance aufwiesen. Zwischen den verschiedenen Einnahmemodi ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Compliance. Patientinnen, die während der Studie das Präparat wechselten, waren jedoch auch nach dem Wechsel signifikant weniger compliant als Patientinnen, die von Beginn bis Ende der Studie beim gleichen Präparat blieben.

Die meisten Studien befassen sich ausschließlich mit der Therapie von Osteoporose durch Bisphosphonate, Krebspatientinnen wurden ausgeschlossen; geradeso verhält es sich für die Studien, die im folgenden Abschnitt behandelt werden.

In einer Metaanalyse von Cramer et al. aus dem Jahre 2007 werden Complianceraten (bei Einnahme von oralen Bisphosphonaten) von 59% bis 81% beschrieben (Cramer, J. A., Gold, D. T., et al., 2007). Dabei war die Compliance bei täglicher Einnahme schlechter als bei wöchentlicher Einnahme. Diese Unterteilung konnte in dieser Studie aufgrund kleiner Fallzahlen nicht gemacht werden, die beiden Gruppen wurden deshalb zusammengefasst. Die GRAND-Studie von Hadji et al. stützt diese Beobachtungen bzgl. des Einnahmemodus. Sie beschreiben eine gute durchschnittliche Compliance (über 80%) bei 66,3% ihrer Patientinnen über einen

Zeitraum von zwei Jahren (Hadji, P., Claus, V., et al., 2012). Auch Kertes et al. beschrieben eine suboptimale Compliance bei ihren Patientinnen: Lediglich 52,5% erreichten eine Compliance von mehr als 80%, wobei wiederum die tägliche Einnahme eine schlechtere durchschnittliche Compliance ergab als die wöchentliche (37% vs. 58%). Sie betrachteten außerdem die Patientinnen, die entweder von täglicher auf wöchentliche Einnahme wechselten, gesondert: 64% derer, die von täglicher zu wöchentlicher Einnahme wechselten, wiesen eine gute Compliance auf, ebenso 43% der Frauen, die von wöchentlicher zu täglicher Einnahme wechselten. Frauen, die den Einnahmemodus mehrmals wechselten, hatten mit 65% die beste Compliance (Kertes, J., Dushenat, M., et al., 2008). Diese Beobachtung konnte hier nicht bestätigt werden, in dieser Studie waren diese Patientinnen weniger compliant als die Patientinnen, die beim ursprünglichen Präparat blieben. Es lässt dennoch vermuten, dass das Eingehen auf individuelle Bedürfnisse die Compliance trotz dieser Ergebnisse positiv beeinflusst. Zudem musste bei manchen Patientinnen in dieser Gruppe aufgrund von Nebenwirkungen oder medizinischen Indikationen (etwa eine Zahnbehandlung) die Medikation ausgesetzt werden, was in der Auswertung als eine schlechtere Compliance erschien ohne dies streng genommen zu sein.

Die Compliance der in dieser Studie untersuchten Frauen ist im Vergleich zu Studien, in denen meistens ausschließlich Osteoporose-Patientinnen beobachtet wurden, als eher gut einzuschätzen. Zu Patientinnen, bei denen die Einnahme von BP aufgrund eines (metastasierten) Mammakarzinoms indiziert ist, sowie zu intravenöser Bisphosphonat-Gabe gibt es bzgl. der Compliance wenig Literatur; in den wenigen Studien, in denen dies thematisiert wird, ist die Compliance als gut zu bewerten. Offenbar stellt suboptimale Compliance in diesen Fällen kein vergleichbares Problem dar. In einem Essay von Conte und Guarneri wird nur die Compliance bei oralen Bisphosphonaten, nicht aber die bei intravenöser Gabe einzeln betrachtet (Conte, P., Guarneri, V., 2004). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, bei denen die Therapie mit Bisphosphonaten aufgrund eines (metastasierten) Mammakarzinoms (und der evtl. damit verbundenen Einnahme von Aromastase-Inhibitoren) indiziert ist, eher gut compliant sind. Zwischen den einzelnen Einnahmemodi ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede.

Fallowfield et al. veröffentlichten 2010 eine prospektive Studie mit 79 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. 35 dieser Patientinnen erhielten orale Bisphosphonate, 44 bekamen diese intravenös. Insgesamt wurde hier die Compliance als gut beschrieben, so gaben 63% der Patientinnen mit oraler Therapie an, diese immer eingenommen zu haben, 18% hatten sie selten nicht eingenommen. Nur drei der Patientinnen mit i.v. Therapie hatten jemals eine Infusion verpasst (6,8%). Allerdings wurde diese Studie nur über 6 Monate durchgeführt (Fallowfield, L., Stebbing, J., et al., 2011).

Die eher gute Compliance von Brustkrebspatientinnen konnte in dieser Studie bestätigt werden, signifikante Unterschiede zur ebenfalls guten Compliance bei Osteoporose-Patientinnen konnten jedoch nicht gezeigt werden. Als Gründe für die insgesamt gute Compliance lassen sich z.B. der enge Arzt-Patienten-Kontakt und das Eingehen auf individuelle Wünsche bei der Wahl der Präparate annehmen. Interessanterweise hatten die Patientinnen mit schlechterer Compliance signifikant mehr Risikofaktoren für Osteoporose und eine signifikant niedrigere Ausgangsknochendichte. Für folgende Auswertungen ergaben sich lediglich Trends: Patientinnen mit schlechterer Compliance konnten weniger Sport treiben, waren eher von subjektiv aufgefallenen Körperveränderungen wie Größenminderung oder Buckelbildung in Folge von Osteoporose betroffen als die Frauen mit besserer Compliance und waren durch ihre Erkrankung eher in ihrem Intimleben eingeschränkt als die Patientinnen mit der besseren Compliance.

Diese Beobachtungen können nur zum Teil mit anderen Studien verglichen werden, da viele dieser speziellen Punkte in anderen Studien nicht untersucht wurden. McHorney et al. beschrieben in ihrer Studie (1015 Frauen über 45 Jahre, durchschnittliches Alter 66,4 Jahre), dass Patientinnen mit guter Compliance eher an Osteoporose und Körperveränderungen (hier besonders Größenverlust aufgrund der Osteoporose) litten als die Frauen mit schlechterer Compliance (McHorney, C. A., Schousboe, J. T., et al., 2007), während es in dieser Studie genau umgekehrt zu sein scheint.

Es stellt sich die Frage, wieso die Patientinnen, die mehr von Osteoporose betroffen schienen (mehr Risikofaktoren, mehr Körperveränderungen, mehr Einschränkungen durch Osteoporose etc.), eher nicht compliant waren. Sollte denn nicht eine bereits

vorbestehende stärkere Einschränkung durch die Krankheit eine größere Motivation für die Frauen sein, die Bisphosphonate einzunehmen? Über die Gründe für die schlechtere Compliance dieser Frauen lassen sich nur Spekulationen anstellen.

Vorstellbar wäre beispielsweise, dass Patientinnen, die stärker von Osteoporose betroffen sind, bereits resigniert haben und der Meinung sind, es nütze jetzt sowieso nichts mehr. Vielleicht neigen diese Patientinnen auch eher dazu, an Nebenwirkungen zu leiden. Eine weitere vorstellbare Erklärung wäre, dass diejenigen Patientinnen, die mehr von Osteoporose betroffen waren, auch mehr andere Erkrankungen hatten und deshalb bereits mehr Medikamente einnehmen mussten. Non-Compliers nahmen in dieser Studie etwas mehr Medikamente zusätzlich zu den Bisphosphonaten ein, es ergab sich diesbezüglich jedoch kein signifikanter Unterschied. Es wäre jedoch denkbar, dass die Osteoporose von diesen Frauen als „kleinstes Übel“ angesehen wurde und sie deshalb am ehesten auf die Bisphosphonate verzichteten.

#### 4.2.3. Knochendichteverlauf

Die Knochendichte aller Patientinnen nahm leicht ab, exemplarisch sind hier die Werte für den Verlauf an der Lendenwirbelsäule aufgeführt:

Gruppe Ia verzeichnete im Durchschnitt eine T-Score-Abnahme von -0,28 Standardabweichungen (SD), Gruppe Ib von -0,06 SD, in Gruppe Ic waren es -0,24 SD, in der Kontrollgruppe -0,27 SD (wobei der Unterschied zu Gruppe Ib signifikant war). Die Betrachtung des Knochendichteverlaufs in Abhängigkeit von der Compliance ergab keine signifikanten Unterschiede, wobei die Patientinnen mit guter Compliance im Durchschnitt 0,07 SD verloren, die Frauen mit Compliance von unter 80% gewannen 0,05 SD an Knochendichte hinzu.

In einer Studie (176 Frauen,  $63 \pm 4,43$  Jahre alt) von Yood et al. zeigte sich, dass Osteoporosepatientinnen, die unter Bisphosphonat-Therapie eine Compliance von mehr als 66% zeigten, im Mittel 3,8% pro Jahr an Knochendichte zunahmen, wohingegen die Patientinnen mit der schlechteren Compliance 2,11% an Knochendichte pro Jahr verloren (Yood, R. A., Emani, S., et al., 2003). Die Z-FAST-Studie (602 Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom) von Brufsky zeigte, dass Brustkrebspatientinnen, die mit Aromatase-Inhibitoren (Letrozol) und

gleichzeitig mit einem Bisphosphonat (Zoledronsäure) behandelt wurden, im Verlauf an Knochendichte zunahmen, wohingegen Patientinnen, die die Bisphosphonate zeitversetzt bekamen, eine Abnahme der Knochendichte verzeichneten. Der Knochendichte-Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der LWS bzw. der gesamten Hüfte war 8,9% bzw. 6,7%, gemessen über die gesamte Studiendauer von 5 Jahren ( $p < 0,0001$ ). Diese Studie betrachtete die Compliance nicht gesondert, sie schloss allerdings nur Patientinnen mit intravenöser Bisphosphonat-Therapie ein (Brufsky, A. M., Harker, W. G., et al., 2012).

Die Patientinnen in der vorliegenden Studie erlebten durchschnittlich über den zweijährigen Beobachtungszeitraum gesehen eine geringe Abnahme des Knochenmineralsalzgehaltes. Es wäre eher zu erwarten gewesen, dass bei derart guter Compliance wie in dieser Studie unter Bisphosphonat-Therapie ein Gleichbleiben oder sogar ein Anstieg der Knochendichte zu beobachten wäre. Warum dies hier nicht der Fall war, lässt sich abschließend nicht klären. Mögliche Gründe sind die auf den langsamen Knochenstoffwechsel bezogene kurze Beobachtungsdauer und das kleine Patientenkollektiv. Die Ausgangshypothese, dass Patientinnen mit schlechterer Compliance einen geringeren Benefit der Bisphosphonat-Therapie bzgl. der Knochendichte haben, geschweige denn ein linearer Therapieeffekt vorliegt, ließ sich hier nicht bestätigen, dies wurde jedoch bereits in anderen Studien (wie z.B. der oben genannten von Yood et al.) gezeigt.

#### 4.2.4. Gründe für den Therapiewechsel und -abbruch bzw. für schlechte Compliance

Während der 24-monatigen Beobachtungsphase brachen drei Patientinnen die Therapie ab, während acht Frauen das Präparat wechselten und fünf Patientinnen die Therapie für einige Zeit aussetzten. Die Gründe für den Therapiewechsel oder -abbruch sowie die Therapiepause waren hierbei am häufigsten selbsterlebte Nebenwirkungen oder die Angst vor Nebenwirkungen (am häufigsten gastrointestinale Nebenwirkungen gefolgt von grippeähnlichen Beschwerden nach der Infusion, Kieferosteonekrose oder Muskelschmerzen) und Unannehmlichkeiten, was den Einnahmemodus betraf. Andere Gründe waren etwa Zahnbehandlungen,

die einer Therapiepause bedurften, oder die Absprache mit anderen Ärzten, die die Indikation zur Therapie als nicht oder nicht mehr gegeben sahen.

Diese Beobachtungen können durch verschiedenste frühere Studien gestützt werden. So beschrieben etwa McHorney et al., dass in ihrer Studie das Erleiden von Nebenwirkungen der häufigste Grund für das Abbrechen der Therapie oder schlechte Compliance ist. Außerdem beschrieben sie, dass der fehlende Glaube an die Effektivität der Therapie bzw. Skepsis ihr gegenüber ebenfalls ein starker Faktor ist, der die Compliance negativ beeinflussen kann. Präferenzen bezüglich des Einnahmemodus spielten bei ihnen keine signifikante Rolle (McHorney, C. A., Schousboe, J. T., et al., 2007). Tosteson et al. bestätigten in ihrer Studie, die 956 Patientinnen mit Hormontherapie, Raloxifen oder Alendronat einschloss, ebenso, dass Nebenwirkungen ein wichtiger Grund für den Therapieabbruch darstellen. Frauen, die nicht glaubten, dass ihre Knochendichtemessung wirklich eine Osteoporose anzeigte, neigten eher dazu, die Therapie abubrechen (Tosteson, A. N. A., Grove, M. R., et al., 2003). Lombas et al. zeigten zusätzlich zu den bereits genannten Faktoren, dass Frauen auch aufgrund von ärztlichem Rat, zu kompliziertem Einnahmemodus oder zu hoher Therapiekosten die Therapie abbrechen (Lombas, C., Hakim, C., et al., 2001). Zu hohe Therapiekosten stellten in diesem Fall kein Problem dar, da diese in Deutschland von den Krankenkassen übernommen werden.

Interessant sind auch die Ergebnisse einer Studie, die von der International Osteoporosis Foundation (IOF) durchgeführt wurde und sich mit dem Thema der schlechten Persistenz und Compliance (in diesem Fall zusammenfassend als Adhärenz bezeichnet) befasste. In dieser Studie wurden über 500 Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt oder in der Vergangenheit ein Bisphosphonat einnahmen oder eingenommen hatten, und 500 behandelnde Ärzte aus fünf europäischen Ländern mittels eines Fragebogen zu verschiedenen Themen befragt. Sie betrachteten hierbei den Unterschied in der Wahrnehmung der Problematik durch Patienten und Ärzte. So gaben die Patientinnen, wie schon in den vorhergegangenen Studien gezeigt, eher Nebenwirkungen oder Unannehmlichkeiten in Bezug auf die Medikamenteneinnahme an, wohingegen die Ärzte davon ausgingen, dass das Unverständnis bzgl. der Therapienotwendigkeit der wichtigste Faktor war. Andere Probleme waren, dass 27% der befragten Patientinnen glaubten, ihr Risiko für eine

Fraktur wäre mit oder ohne Therapie gleich hoch, 20% nicht um die Vorteile einer Bisphosphonat-Therapie wussten, und 17% glaubten, dass die Therapie überhaupt keinen Vorteil biete (International Osteoporosis Foundation (IOF), 2005).

Der Einfluss, den der Einnahmemodus auf die Persistenz und Compliance nimmt, wurden bereits beschrieben, wobei nochmals festzuhalten ist, dass seltenere Einnahme von den meisten Patientinnen präferiert wird und die intravenöse im Gegensatz zur oralen Gabe weniger Probleme aufwirft. Da bei der oralen Gabe meist ein rigides Schema eingehalten werden muss (der Patient muss die Tablette nüchtern einnehmen, nach der Einnahme aufrecht sitzen oder stehen und muss über einen Zeitraum von 30 min nüchtern bleiben, da der Wirkstoff sonst nicht adäquat resorbiert wird (Bock, O., Felsenberg, D., 2008)), wählen viele Patientinnen die intravenöse Gabe als die leichter zu handhabende Variante. So wurde es u.A. im HORIZON-Switch-Trial von McClung et al. gezeigt: Die Mehrheit (78,7%) der eingeschlossenen 225 Patientinnen, die entweder eine jährliche Zoledronat-Gabe und wöchentliche Placebos oder eine jährliche Placebo-Infusion und wöchentlich Alendronat bekamen, zog die jährliche Zoledronat-Infusion der wöchentlichen Alendronat-Gabe vor (McClung, M., Recker, R., et al., 2007).

Die Gründe, die in dieser Studie zu Therapieabbrüchen, -pausen oder einem Wechsel des Präparates führten, sind vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen. Darunter nehmen gastrointestinale Nebenwirkungen und Probleme mit der Einnahme bzw. dem Einnahmemodus und der Einnahmefrequenz einen wichtigen Platz ein. Damit konnte die Ausgangshypothese, dass erlebte Nebenwirkungen einen negativen Einfluss auf die Compliance haben, bestätigt werden.

#### 4.2.5. Perspektiven zur Verbesserung der Compliance

Die suboptimale Compliance bei der Therapie mit Bisphosphonaten stellt ein großes Problem dar. Die Compliance in dieser Studie ist im Vergleich zu den Ergebnissen aus anderen, teilweise größeren Studien in der Vergangenheit als eher gut zu bewerten. Es stellt sich nun also die Frage, welche Faktoren es sind, die die Teilnehmerinnen dieser Studie zu Therapietreue angehalten haben.

Es wurde bereits angesprochen, dass ein enger Arzt-Patienten-Kontakt, wie er in dieser Studie mit halbjährlichen Follow-up-Besuchen gegeben war, einer dieser Faktoren sein könnte. In diesem Rahmen hatten die Patientinnen die Gelegenheit, einen Arzt zu konsultieren und ihre Probleme, Zweifel oder Befürchtungen bezüglich der Therapie anzusprechen. Ojeda-Bruno et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass die Teilnahme an Follow-up-Visits vier und zwölf Monate nach Initiierung der Therapie die Wahrscheinlichkeit diese weiterzuführen signifikant erhöhte (Odds-Ratio 3,33) (Ojeda-Bruno, S., Naranjo, A., et al., 2011). Aapro et al. stellten die Hypothese auf, dass die Patienten mit intravenöser Bisphosphonat-Gabe auch deshalb eine bessere Compliance aufwiesen, weil mit der Infusion, die in einem Krankenhaus oder in einer Praxis gegeben werden muss, auch mehr Arzt-Patienten-Kontakt gegeben ist (Aapro, M., Saad, F., et al., 2010). In der bereits beschriebenen IOF-Studie, die 2005 durchgeführt wurde, gab die Mehrheit der befragten Frauen an, sie würden die Medikation nicht absetzen ohne vorher mit ihrem Arzt gesprochen zu haben (International Osteoporosis Foundation (IOF), 2005), was dem behandelnden Arzt die Möglichkeit gibt, diese Entscheidung zu beeinflussen, indem er mit der Patientin über Gründe für den gewünschten Abbruch spricht und im besten Fall gemeinsam mit der Patientin eine passende Lösung finden kann. Dieser sogenannte „Shared decision making“-Prozess, in dem der Arzt auf die individuellen Wünsche seines Patienten eingeht und versucht, mit ihm zusammen die für den Einzelnen passende und beste Therapie zu finden, kann dazu beitragen, die Zufriedenheit, Adhärenz und damit das Outcome der Patienten zu verbessern (Reginster, J.-Y., Rabenda, V., 2006). Das spiegeln auch die Ergebnisse der bereits erwähnten Studie von Kertes et al. wieder, in der gezeigt wurde, dass die sogenannten „Switcher“, also diejenigen, die von täglicher zu wöchentlicher Einnahme oder umgekehrt wechselten, eine bessere Compliance und Persistenz erreichen konnten (Kertes, J., Dushenat, M., et al., 2008). Obwohl solche Tendenzen in dieser Studie nicht bestätigt werden konnten, lässt doch vermuten, dass bei den betroffenen Frauen der Wechsel auf ein anderes Präparat wenigstens einen Therapieabbruch oder eine extreme Verschlechterung der Compliance verhindert hat.

Osteoporose ist eine chronische progressive Krankheit, die bis zur ersten Fraktur asymptomatisch verläuft. Dies kann ein Grund dafür sein, dass Patienten den Grund und Sinn einer Therapie nicht erkennen oder die Osteoporose lange als nicht

gefährlich ansehen. Zusätzlich ist eine vergleichsweise lange Therapiedauer vonnöten, empfohlen werden drei bis fünf Jahre minimale Therapiedauer (Dachverband Osteologie e.V. (DVO)).

In der IOF-Studie wurde die Motivation für die Therapietreue hinterfragt; hierbei gaben 64% der Frauen an, dass positive Motivation am besten geeignet war, so z.B. dass durch die Medikation und das dadurch geringere Frakturrisiko der Erhalt der Selbstständigkeit im Alter möglich sei. Im Gegensatz dazu glaubte die Mehrheit der befragten Ärzte, dass es am effektivsten sei, den Patientinnen die Risiken und Gefahren zu erklären, die schlechte Compliance oder ein Therapieabbruch mit sich brächte (International Osteoporosis Foundation (IOF), 2005). Auch die IMPACT-Studie (2382 postmenopausale Frauen zwischen 65 und 80 Jahre alt) zeigte, dass positives Feedback (in diesem Fall ein gutes Ansprechen auf die Therapie gezeigt an den Knochenstoffwechselmarkern) die Persistenz erhöhte. Hatten die Patientinnen ein laut den Knochenstoffwechselmarkern ein gutes Ansprechen auf die Therapie, war die Persistenz signifikant höher als bei schlechtem Ansprechen (Delmas, P. D., Vrijens, B., et al., 2007). Ein weiteres Mittel für positives Feedback kann eine Verlaufskontrolle mittels DXA-Messung sein, wofür die Patientinnen die Bisphosphonate allerdings schon länger als zwei Jahre eingenommen haben sollten, da sich der Knochenmineralsalzgehalt nur sehr langsam ändert. Diese Verlaufskontrolle wäre also eher nicht dafür geeignet, ein frühes Abbrechen der Therapie zu verhindern. Dieses stellt jedoch laut einiger Studien das größte Problem dar. So berichteten etwa Kertes et al., dass viele ihrer Patientinnen (ca. 25%) nur ein Rezept einlösten, die Therapie also bereits nach einem Monat abbrachen (Kertes, J., Dushenat, M., et al., 2008). Auch Lo et al. berichteten, dass 29% ihrer Patientinnen nur ein einziges Rezept einlösten (Lo, J. C., Pressman, A. R., et al., 2006). Um dem Abhilfe zu verschaffen, könnte es sinnvoll sein, die Patientinnen rechtzeitig zu einem Folgetermin einzubestellen. Der geeignete Zeitpunkt wäre etwa zur geplanten Ausstellung des folgenden Rezeptes. Hier kann, wie oben bereits erwähnt, der Arzt gezielt auf Probleme oder Wünsche des Patienten eingehen, Fragen beantworten oder positives Feedback geben und so einem frühen Abbrechen entgegen wirken.

#### 4.2.6. Limitationen und Stärken der Studie

Eine Limitation der Studie stellt sicher die geringe Teilnehmerzahl und die damit verbundenen kleinen Untergruppen dar. Dadurch wurde in den Auswertungen oft kein statistisches Signifikanzniveau zu erreicht. Gleichzeitig war dies jedoch auch ein Vorteil der Studie: Durch die kleine Teilnehmerzahl war die Möglichkeit gegeben, auf jede einzelne Patientin individuell einzugehen. Jede Patientin der Therapiegruppe hatte die Möglichkeit, bei persönlichen halbjährlichen Folgeterminen mit einem der Studienärzte zu sprechen und Fragen zu stellen oder etwaige Probleme mit der Medikation anzusprechen. Dass dies höchstwahrscheinlich die Compliance etwas verbessern kann, wurde bereits diskutiert.

In dieser Studie wurde durch die offene Fragestellung der Case Report Form und die damit relativ freie Gesprächsführung den Patientinnen die Möglichkeit gegeben, frei ihre Probleme mitzuteilen und Wünsche bzgl. der Therapie zu äußern. So war es möglich, viele verschiedene persönliche Ansichten und Problematiken zu sammeln. Auf der anderen Seite bedeutete dies, dass nicht gezielt nach z.B. zu erwartenden Nebenwirkungen gefragt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass evtl. einzelne Patientinnen, die diese zwar erlebt hatten, aber vielleicht nicht mit der Bisphosphonat-Therapie in Verbindung brachten, diese nicht angaben.

Eine weitere Limitation war, dass Patientinnen eingeschlossen wurden, die bereits vor Beginn der Studie Bisphosphonate einnahmen oder einmal eingenommen hatten. Dadurch scheint es möglich, dass Probleme mit der Therapie, die, wie bereits oben erwähnt, oft zu Beginn der Therapie auftreten, in diesen Fällen nicht beobachtet wurden. Es könnte also sein, dass die hier beobachtete, überraschend gute durchschnittliche Compliance etwas schlechter ausgefallen wäre, hätte man alle Teilnehmerinnen tatsächlich von Beginn ihrer BP-Einnahme beobachtet.

## 5. Zusammenfassung

In dieser prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie wurden 90 Frauen mit und ohne Bisphosphonat-Therapie über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet. In den Therapiegruppen waren 38 Frauen, die eine Indikation zur Bisphosphonat-Therapie hatten: Gruppe Ia bestand aus vier Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom, in Gruppe Ib waren 16 Frauen mit Osteopenie unter Aromastase-Inhibitor-Therapie aufgrund eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms und in Gruppe Ic wurden 18 Frauen eingeschlossen, die unter manifester postmenopausaler Osteoporose litten. Die Kontrollgruppe II bestand aus 52 Frauen, die keine Bisphosphonate einnahmen.

Die Datenanalyse ergab für die Einnahme von Bisphosphonaten in dieser Studie eine vergleichbar gute Persistenz von 91,9% nach zwei Jahren, wobei es lediglich in den Gruppen Ib und Ic zu Abbrüchen kam, wohingegen alle Patientinnen aus Gruppe Ia die Therapie bis zum Ende fortführten.

Insgesamt konnte in dieser Studie eine gute durchschnittliche Compliance von 88,2% beobachtet werden. Dabei waren 80% der Patientinnen zu mehr als 80% compliant. Im Vergleich zwischen Patientinnen mit Mammakarzinom (Gruppen Ia und Ib) und Osteoporose (Gruppe Ic) waren in den Gruppen Ia und Ib zusammen mehr Patientinnen mit guter Compliance (p-Wert 0,088). Diese Patientinnen hatten eine durchschnittliche Compliance von 91,1%, wohingegen die Osteoporosepatientinnen eine etwas schlechtere Compliance von 84,3% aufwiesen. Zwischen den verschiedenen Einnahmemodi ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Compliance. Patientinnen mit Therapiewechsel waren jedoch signifikant weniger compliant als Patientinnen, die von Beginn bis Ende der Studie beim gleichen Präparat blieben.

Non-Compliers hatten in dieser Studie signifikant mehr Risikofaktoren für Osteoporose und eine signifikant niedrigere Ausgangsknochendichte.

Die Knochendichte aller Patientinnen nahm leicht ab: Gruppe Ia verzeichnete an der Lendenwirbelsäule im Durchschnitt eine Abnahme von -0,28 T-Score-Standardabweichungen (SD), Gruppe Ib von -0,06 SD, in Gruppe Ic waren es -0,24 SD, in der Kontrollgruppe -0,27 SD (wobei der Unterschied zwischen Gruppe Ib und II signifikant ist). Die Betrachtung des Knochendichteverlaufs in Abhängigkeit von der

Compliance ergab keine signifikanten Unterschiede (Patientinnen mit guter Compliance durchschnittlich  $-0,07$  SD, Frauen mit Compliance von unter 80% durchschnittlich  $+0,05$  SD).

Während der 24-monatigen Beobachtungsphase brachen drei Patientinnen die Therapie ab, während acht Frauen das Präparat wechselten und fünf Patientinnen die Therapie für einige Zeit aussetzten. Die Gründe für den Therapiewechsel oder-abbruch sowie die Therapiepause waren hierbei am häufigsten selbsterlebte Nebenwirkungen oder die Angst vor Nebenwirkungen (am häufigsten gastrointestinale Nebenwirkungen gefolgt von grippeähnlichen Beschwerden nach der Infusion, Kieferosteonekrose oder Muskelschmerzen) und Unannehmlichkeiten, was den Einnahmemodus betraf. Andere Gründe waren etwa Zahnbehandlungen, die einer Therapiepause bedurften, oder die Absprache mit anderen Ärzten, die die Indikation zur Therapie als nicht oder nicht mehr gegeben sahen.

Ein guter Arzt-Patienten-Kontakt, das Eingehen auf persönliche Ängste, Wünsche und Probleme mit der Therapie sowie die gemeinsame Entscheidung mit dem Patienten („shared decision making“) können die Compliance wahrscheinlich verbessern.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AI	Aromatase-Inhibitor
BMD	Bone mineral density (Knochendichte)
BMI	Body Mass Index (in kg/m <sup>2</sup> )
BP	Bisphosphonat
CIBD	Cancer induced bone disease (≈ durch Tumorerkrankung verursachte Knochenerkrankung)
CRF	Case Report Form
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (Doppelröntgenabsorptiometrie)
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
IOF	International Osteoporosis Foundation
ISPOR	International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research
i.v.	intravenös
li.	links
LWS	Lendenwirbelsäule
MPR	Medication Possession Ratio
NW	Nebenwirkung
p.o.	per os
re.	rechts
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SRE	Skeletal Related Event
Tab.	Tabelle
TAM	Tamoxifen
WHO	World Health Organization

## 7. Literaturverzeichnis

- Aapro, M., Saad, F., Costa, L. (2010). Optimizing clinical benefits of bisphosphonates in cancer patients with bone metastases. Oncologist. 11 (15). 1147–1158.
- Bartl, R., Gotte, S., Hadji, P., Hammerschmidt, T. (2006). [Adherence with daily and weekly administration of oral bisphosphonates for osteoporosis treatment]. Dtsch Med Wochenschr. 22 (131). 1257–1262.
- Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B., Cauley, J. A., Thompson, D. E., Nevitt, M. C., Bauer, D. C., Genant, H. K., Haskell, W. L., Marcus, R., Ott, S. M., Torner, J. C., Quandt, S. A., Reiss, T. F., Ensrud, K. E. (1996). Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 9041 (348). 1535–1541.
- Black, D. M., Delmas, P. D., Eastell, R., Reid, I. R., Boonen, S., Cauley, J. A., Cosman, F., Lakatos, P., Leung, P. C., Man, Z., Mautalen, C., Mesenbrink, P., Hu, H., Caminis, J., Tong, K., Rosario-Jansen, T., Krasnow, J., Hue, T. F., Sellmeyer, D., Eriksen, E. F., Cummings, S. R. (2007). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. The New England journal of medicine. 18 (356). 1809–1822.
- Bock, O., Felsenberg, D. (2008). Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis--optimizing efficacy in clinical practice. Clin Interv Aging. 2 (3). 279–297.
- Boonen, S., Laan, R. F., Barton, I. P., Watts, N. B. (2005). Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 10 (16). 1291–1298.
- Brazier, J. E., Harper, R., Jones, N. M., O’Cathain, A., Thomas, K. J., Usherwood, T., Westlake, L. (1992). Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ (Clinical research ed.). 6846 (305). 160–164.
- The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group (2005). A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 26 (353). 2747–2757.
- Brufsky, A. (2006). Management of cancer-treatment-induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy. Semin Oncol. 2 Suppl 7 (33). S13-7.
- Brufsky, A., Harker, W. G., Beck, J. T., Carroll, R., Tan-Chiu, E., Seidler, C., Hohneker, J., Lacerna, L., Petrone, S., Perez, E. A. (2007). Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol. 7 (25). 829–836.

- Brunader, R., Shelton, D. K. (2002). Radiologic bone assessment in the evaluation of osteoporosis. American family physician. 7 (65). 1357–1364.
- Caro, J. J., Ishak, K. J., Huybrechts, K. F., Raggio, G., Naujoks, C. (2004). The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 12 (15). 1003–1008.
- Chapurlat, R. D., Delmas, P. D. (2006). Drug insight: Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism. 4 (2). 211-9; quiz following 238.
- Chesnut III, C. H., Skag, A., Christiansen, C., Recker, R., Stakkestad, J. A., Hoiseth, A., Felsenberg, D., Huss, H., Gilbride, J., Schimmer, R. C., Delmas, P. D. (2004). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 8 (19). 1241–1249.
- Conte, P., Guarneri, V. (2004). Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. The oncologist (9 Suppl 4). 28–37.
- Cramer, J. A., Gold, D. T., Silverman, S. L., Lewiecki, E. M. (2007). A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. Osteoporos Int. 8 (18). 1023–1031.
- Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., Wong, P. K. (2008). Medication compliance and persistence. Value Health. 1 (11). 44–47.
- Cramer, J. A., Silverman, S. (2006). Persistence with bisphosphonate treatment for osteoporosis. Am J Med. 4 Suppl 1 (119). S12-7.
- Cranney, A., Wells, G., Willan, A., Griffith, L., Zytaruk, N., Robinson, V., Black, D., Adachi, J., Shea, B., Tugwell, P., Guyatt, G. (2002). Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocrine reviews. 4 (23). 508–516.
- Cuzick, J., Sestak, I., Baum, M., Buzdar, A., Howell, A., Dowsett, M., Forbes, J. F. (2010). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. The lancet oncology. 12 (11). 1135–1141.
- Dachverband Osteologie e.V. (DVO). DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen (2009).
- Delmas, P. D., Vrijens, B., Eastell, R., Roux, C., Pols, H. A. P., Ringe, J. D., Grauer, A., Cahall, D., Watts, N. B. (2007). Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 4 (92). 1296–1304.

- Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2008).
- Fallowfield, L., Stebbing, J., Braybrooke, J., Langridge, C., Jenkins, V. (2011). The preferences and experiences of different bisphosphonate treatments in women with breast cancer. Psycho-oncology. 7 (20). 755–761.
- Gordon, D. H. (2005). Efficacy and safety of intravenous bisphosphonates for patients with breast cancer metastatic to bone: a review of randomized, double-blind, phase III trials. Clinical breast cancer. 2 (6). 125–131.
- Hadji, P., Claus, V., Ziller, V., Intorcchia, M., Kostev, K., Steinle, T. (2012). GRAND. Osteoporos Int. 1 (23). 223–231.
- Harris, S. T., Watts, N. B., Genant, H. K., McKeever, C. D., Hangartner, T., Keller, M., Chesnut, C. H., Brown, J., Eriksen, E. F., Hoseney, M. S., Axelrod, D. W., Miller, P. D. (1999). Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA : the journal of the American Medical Association. 14 (282). 1344–1352.
- Helmes, E., Hodsman, A., Lazowski, D., Bhardwaj, A., Crilly, R., Nichol, P., Drost, D., Vanderburgh, L., Pederson, L. (1995). A questionnaire to evaluate disability in osteoporotic patients with vertebral compression fractures. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. 2 (50). M91-8.
- Hortobagyi, G. N., Theriault, R. L., Lipton, A., Porter, L., Blayney, D., Sinoff, C., Wheeler, H., Simeone, J. F., Seaman, J. J., Knight, R. D., Heffernan, M., Mellars, K., Reitsma, D. J. (1998). Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 6 (16). 2038–2044.
- Hortobagyi, G. N., Theriault, R. L., Porter, L., Blayney, D., Lipton, A., Sinoff, C., Wheeler, H., Simeone, J. F., Seaman, J., Knight, R. D. (1996). Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. The New England journal of medicine. 24 (335). 1785–1791.
- Hunt, S. M., McEwen, J., McKenna, S. P. (1985). Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. The Journal of the Royal College of General Practitioners. 273 (35). 185–188.
- International Osteoporosis Foundation (IOF) (2004). Osteoporosis in Europe: Indicators of progress.  
<http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/publications/pdf/eu-report-2005.pdf>.

- International Osteoporosis Foundation (IOF) (2005). The adherence gap: Why osteoporosis patients don't continue with treatment. [http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/publications/pdf/adherence\\_gap\\_report.pdf](http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/publications/pdf/adherence_gap_report.pdf). Zuletzt geprüft am 18.02.2012.
- Jasti, S., Siega-Riz, A. M., Cogswell, M. E., Hartzema, A. G. (2006). Correction for errors in measuring adherence to prenatal multivitamin/mineral supplement use among low-income women. The Journal of nutrition. 2 (136). 479–483.
- Karnofsky, D. B. J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer (1949).
- Kertes, J., Dushenat, M., Vesterman, J. L., Lemberger, J., Bregman, J., Friedman, N. (2008). Factors contributing to compliance with osteoporosis medication. Isr Med Assoc J. 3 (10). 207–213.
- Kurth, A. A., Heidenreich, A., Diel, I. (2007). [Bisphosphonates in oncology]. Orthopade. 2 (36). 131–135.
- Lane, N. E. (2006). Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. American journal of obstetrics and gynecology. 2 Suppl (194). S3-11.
- Lips, P., Cooper, C., Agnusdei, D., Caulin, F., Egger, P., Johnell, O., Kanis, J. A., Kellingray, S., Leplege, A., Liberman, U. A., McCloskey, E., Minne, H., Reeve, J., Reginster, J. Y., Scholz, M., Todd, C., Vernejoul, M. C. de, Wiklund, I. (1999). Quality of life in patients with vertebral fractures. Osteoporos Int. 2 (10). 150–160.
- Lo, J. C., Pressman, A. R., Omar, M. A., Ettinger, B. (2006). Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 6 (17). 922–928.
- Lombas, C., Hakim, C., Zanchetta, J. R. Compliance with Alendronate treatment in an osteoporosis clinic (2001). Presented at the American Society for Bone and Mineral Research 23rd Annual Meeting. Abstract M406.
- McClung, M., Recker, R., Miller, P., Fiske, D., Minkoff, J., Kriegman, A., Zhou, W., Adera, M., Davis, J. (2007). Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone. 1 (41). 122–128.
- McHorney, C. A., Schousboe, J. T., Cline, R. R., Weiss, T. W. (2007). The impact of osteoporosis medication beliefs and side-effect experiences on non-adherence to oral bisphosphonates. Curr Med Res Opin. 12 (23). 3137–3152.
- Miller, N. H. (1997). Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. The American journal of medicine. 2A (102). 43–49.
- Miller, P. D. (1999). Management of osteoporosis. Disease-a-month : DM. 2 (45). 21–54.
- Morris, G. J., Mitchell, E. P. (2007). Bisphosphonate therapy for women with breast cancer and at high risk for osteoporosis. Journal of the National Medical Association. 1 (99). 35–45.

- National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis (2003).
- NIH Consensus Conference (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA : the journal of the American Medical Association. 6 (285). 785–795.
- Ojeda-Bruno, S., Naranjo, A., Francisco-Hernandez, F., Erasquin, C., Rua-Figueroa, I., Quevedo, J. C., Rodriguez-Lozano, C. (2011). Secondary prevention program for osteoporotic fractures and long-term adherence to bisphosphonates. Osteoporos Int. 6 (22). 1821–1828.
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 6 (5). 649–655.
- Randell, A. G., Bhalerao, N., Nguyen, T. V., Sambrook, P. N., Eisman, J. A., Silverman, S. L. (1998). Quality of life in osteoporosis: reliability, consistency, and validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. The Journal of rheumatology. 6 (25). 1171–1179.
- Reginster, J.-Y., Rabenda, V. (2006). Patient preference in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates. Clinical interventions in aging. 4 (1). 415–423.
- Ridley, A. J., Paterson, H. F., Johnston, C. L., Diekmann, D., Hall, A. (1992). The small GTP-binding protein rac regulates growth factor-induced membrane ruffling. Cell. 3 (70). 401–410.
- Rietbrock, S., Olson, M., van Staa, T. P. (2009). The potential effects on fracture outcomes of improvements in persistence and compliance with bisphosphonates. QJM. 1 (102). 35–42.
- Russell, R. (2007). Determinants of structure–function relationships among bisphosphonates. Bone. 5 (40). S21.
- Tosteson, A. N. A., Grove, M. R., Hammond, C. S., Moncur, M. M., Ray, G. T., Hebert, G. M., Pressman, A. R., Ettinger, B. (2003). Early discontinuation of treatment for osteoporosis. The American journal of medicine. 3 (115). 209–216.
- WHO Scientific Group on the assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level (2007). Summary Meeting Report. <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>.
- Yood, R. A., Emani, S., Reed, J. I., Lewis, B. E., Charpentier, M., Lydick, E. (2003). Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 12 (14). 965–968.

## 8. Anhang

### 8.1. ECOG Performance-Status

- 0 Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
- 1 Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
- 2 Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
- 3 Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
- 4 Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair.
- 5 Dead.

(Oken, M. M., Creech, R. H., et al., 1982)

### 8.2. Karnofsky-Performance-Scale

- 100% Normal, no complaints; no evidence of disease
- 90% Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
- 80% Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
- 70% Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
- 60% Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs.
- 50% Requires considerable assistance and frequent medical care.
- 40% Disabled; requires special care and assistance.
- 30% Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent.
- 20% Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary.
- 10% Moribund; fatal processes progressing rapidly.
- 0% Dead.

(Karnofsky, D. B. J., 1949)

### 8.3. Empfehlung für eine spezifische antiosteoporotische medikamentöse Therapie bei erniedrigter Knochendichte nach DVO-Leitlinie 2009:

Tabelle 15: Therapie bei niedriger Knochendichte in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und weiteren Risikofaktoren

Lebensalter		T-Wert (nur anwendbar auf DXA-Werte)				
Frau	Mann	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50 - 60	60 - 70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60 - 65	70 - 75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65 - 70	75 - 80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70 - 75	80 - 85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
> 75	> 85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Zusätzlich kann eine Anhebung der Therapiegrenze um +0,5 T-Werte bei einem der folgenden Risikofaktoren, um +1,0 T-Werte bei zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren bis maximal T-Wert -2,0 erfolgen:

- Periphere Fraktur nach dem 50. Lebensjahr
- Singuläre WK-Fraktur 1. Grades
- Proximale Femurfraktur eines Elternteils
- Multiple Stürze
- Immobilität
- Nikotinkonsum
- Subklinischer Hyperkortisolismus
- Primärer Hyperparathyreoidismus (konservativ behandelt)
- Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz
- TSH < 0,3 mU/l (falls nicht behebbar)
- Diabetes mellitus Typ 1
- Rheumatoide Arthritis
- Bilroth-II-Operation / Gastrektomie
- Epilepsie
- Hypogonadismus (Serumtestosteron < 200 ng/dl)
- Antiandrogene Therapie
- Aromatasehemmertherapie
- Deutlicher Knochendichteverlust (≥ 5%) am Femur über 2 Jahre

## 8.4. Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität: Quality of life questionnaire/ German version Qualeffo-41 (10 December 1997)

© International Osteoporosis Foundation

(etwas abgeändert in der Formulierung und Rechtschreibung)

### A Schmerzen

Die fünf Fragen dieses Bereiches betreffen die Situation in der letzten Woche.

1) Wie oft hatten Sie während der letzten Woche Rückenschmerzen?

- nie
- 1 Tag pro Woche oder weniger
- 2-3 Tage pro Woche
- 4-6 Tage pro Woche
- jeden Tag

2) Wenn Sie Rückenschmerzen hatten, wie lange hielten die Rückenschmerzen während des Tages an?

- nie
- 1-2 Stunden
- 3-5 Stunden
- 6-10 Stunden
- den ganzen Tag

3) Wie stark sind Ihre Rückenschmerzen wenn sie am Schlimmsten sind?

- keine Rückenschmerzen
- leicht
- mäßig
- stark
- unerträglich

4) Wie sind Ihre Rückenschmerzen zu anderen Zeiten?

- keine Rückenschmerzen
- leicht
- mäßig
- stark
- unerträglich

5) Haben die Rückenschmerzen in der letzten Woche Ihren Schlaf gestört?

- weniger als einmal pro Woche
- einmal pro Woche
- zweimal pro Woche

- jede zweite Nacht
- jede Nacht

**Physical Function:**  
**B Aktivitäten des täglichen Lebens**

Die nächsten vier Fragen beziehen sich auf die gegenwärtige Situation.

6) Haben Sie Probleme mit dem Anziehen?

- keine Schwierigkeit
- ein wenig Schwierigkeit
- mäßige Schwierigkeit
- brauche möglicherweise etwas Hilfe
- ohne Hilfe unmöglich

7) Haben Sie Probleme mit dem Baden oder Duschen?

- keine Schwierigkeit
- ein wenig Schwierigkeit
- mäßige Schwierigkeit
- brauche möglicherweise etwas Hilfe
- ohne Hilfe unmöglich

8) Haben Sie Probleme, zur Toilette zu gelangen oder auf die Toilette zu gehen?

- keine Schwierigkeit
- ein wenig Schwierigkeit
- mäßige Schwierigkeit
- brauche möglicherweise etwas Hilfe
- ohne Hilfe unmöglich

9) Wie gut schlafen Sie?

- schlafe ungestört
- wache manchmal auf
- wache oft auf
- manchmal liege ich stundenlang wach
- manchmal habe ich eine schlaflose Nacht

**Physical Function:**  
**C Tätigkeiten im Haus**

Die nächsten fünf Fragen beziehen sich auf die jetzige Situation. Wenn jemand anderes diese Dinge in Ihrem Haushalt erledigt, antworten Sie bitte, als ob Sie selbst dafür verantwortlich wären.

10) Können Sie sauber machen?

- ohne Schwierigkeit

- mit ein wenig Schwierigkeit
- mit mäßiger Schwierigkeit
- mit großer Schwierigkeit
- unmöglich

11) Können Sie Mahlzeiten zubereiten?

- ohne Schwierigkeit
- mit ein wenig Schwierigkeit
- mit mäßiger Schwierigkeit
- mit großer Schwierigkeit
- unmöglich

12) Können Sie Geschirr spülen?

- ohne Schwierigkeit
- mit ein wenig Schwierigkeit
- mit mäßiger Schwierigkeit
- mit großer Schwierigkeit
- unmöglich

13) Können Sie Ihre täglichen Einkäufe erledigen?

- ohne Schwierigkeit
- mit ein wenig Schwierigkeit
- mit mäßiger Schwierigkeit
- mit großer Schwierigkeit
- unmöglich

14) Können Sie ein 10 kg schweres Objekt hochheben (z. B. eine Kiste mit 6 Flaschen Wasser oder ein 1 Jahr altes Kind) und es 10 m weit tragen?

- ohne Schwierigkeit
- mit ein wenig Schwierigkeit
- mit mäßiger Schwierigkeit
- mit großer Schwierigkeit
- unmöglich

**Physical Function:  
D Bewegung**

Die nächsten acht Fragen beziehen sich auf die gegenwärtige Situation.

15) Können Sie vom Stuhl aufstehen?

- ohne Schwierigkeit
- mit ein wenig Schwierigkeit
- mit mäßiger Schwierigkeit
- mit großer Schwierigkeit
- nur mit Hilfe

16) Können Sie sich bücken?

- leicht
- nicht ganz leicht
- mäßig
- sehr wenig
- unmöglich

17) Können Sie sich hinknien?

- leicht
- nicht ganz leicht
- mäßig
- sehr wenig
- unmöglich

18) Können Sie die Treppe zum nächsten Stockwerk eines Hauses hinaufsteigen?

- ohne Schwierigkeit
- mit etwas Schwierigkeit
- mit mindestens einer Ruhepause
- nur mit Hilfe
- unmöglich

19) Können Sie 100 Meter gehen?

- schnell ohne stehenzubleiben
- langsam ohne stehenzubleiben
- langsam mit mindestens einmaligem Stehenbleiben
- nur mit Hilfe
- unmöglich

20) Wie oft waren Sie während der letzten Wochen draußen?

- jeden Tag
- 5-6 Tage pro Woche
- 3-4 Tage pro Woche
- 1-2 Tage pro Woche
- weniger als einmal pro Woche

21) Können Sie öffentliche Verkehrsmittel benutzen?

- ohne Mühe
- mit etwas Mühe
- mit mäßiger Mühe
- mit großer Mühe
- nur mit Hilfe

22) Sind Sie durch Veränderungen Ihrer Figur infolge Osteoporose betroffen (z.B. Verlust an Körpergröße, Zunahme des Leibesumfangs, Form Ihres Rückens)?

- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- ziemlich schwer
- sehr schwer

### **E Freizeit, soziale Aktivitäten**

23) Sind Sie in der Lage, irgendeine Art Sport jetzt auszuüben?

- ja
- ja, mit Einschränkungen
- nein, überhaupt nicht

24) Können Sie Ihren Gartenarbeiten nachgehen?

- ja
- ja, mit Einschränkungen
- nein, überhaupt nicht
- trifft nicht zu

25) Betreiben Sie irgendeine Art Hobby?

- ja
- ja, mit Einschränkungen
- nein, überhaupt nicht

26) Können Sie ein Kino, Theater etc. besuchen?

- ja
- ja, mit Einschränkungen
- nein, überhaupt nicht
- kein Kino oder Theater innerhalb einer angemessenen Entfernung

27) Wie oft haben Sie während der letzten 3 Monate Freunde oder Verwandte besucht?

- einmal in der Woche oder häufiger
- ein- oder zweimal im Monat
- weniger als einmal im Monat
- nie

28) Wie oft haben Sie während der letzten 3 Monate an sozialen Aktivitäten teilgenommen (Vereine, Versammlungen, kirchliche Aktivitäten, Wohltätigkeitsveranstaltungen etc.)?

- einmal pro Woche oder häufiger
- ein- oder zweimal im Monat
- weniger als einmal im Monat
- nie

29) Beeinträchtigen Ihre Rückenschmerzen oder Ihre Behinderung Ihr Intimleben (einschließlich Geschlechtsverkehr)?

- nein, überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- schwer
- trifft nicht zu

### **F Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit**

30) Würden Sie sagen, für Ihr Alter ist Ihr Gesundheitszustand allgemein ...

- ausgezeichnet
- gut
- zufriedenstellend
- nicht so gut
- schlecht

31) Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

- ausgezeichnet
- gut
- zufriedenstellend
- nicht so gut
- schlecht

32) Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität im Vergleich zu vor 10 Jahren einschätzen?

- jetzt viel besser
- jetzt leicht besser
- unverändert
- jetzt leicht verschlechtert
- jetzt viel schlechter

### **G Stimmung / Mental Function**

Die nächsten neun Fragen gelten für die Situation in der letzten Woche.

33) Neigen Sie dazu sich müde zu fühlen?

- am Morgen
- am Nachmittag
- nur am Abend
- nach anstrengender Aktivität
- fast niemals

34) Fühlen Sie sich niedergeschlagen?

- fast jeden Tag
- drei bis fünf Tage in der Woche
- ein bis zwei Tage in der Woche
- gelegentlich
- fast niemals

35) Fühlen Sie sich einsam?

- fast jeden Tag
- drei bis fünf Tage in der Woche
- ein bis zwei Tage in der Woche
- gelegentlich
- fast niemals

36) Fühlen Sie sich voll von Energie?

- fast jeden Tag
- drei bis fünf Tage in der Woche
- ein bis zwei Tage in der Woche
- gelegentlich
- fast niemals

37) Sind Sie zuversichtlich bezüglich Ihrer Zukunft?

- niemals
- selten
- manchmal
- ziemlich oft
- immer

38) Regen Sie sich über Kleinigkeiten auf?

- niemals
- selten
- manchmal
- ziemlich oft
- immer

39) Finden Sie leicht Kontakt zu anderen Leuten?

- niemals
- selten
- manchmal
- ziemlich oft
- immer

40) Sind Sie den größten Teil des Tages heiter?

- niemals
- selten
- manchmal

- ziemlich oft
- immer

41) Befürchten Sie völlig abhängig zu werden?

- niemals
- selten
- manchmal
- ziemlich oft
- immer

## 8.5. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name	Kathrin Breitenbach
Anschrift	Ismaninger Straße 27, 81675 München
Geburtsdatum	26.11.1986
Geburtsort	Dachau
Familienstand	ledig

### Beruf:

Seit 12/2012	Assistenzärztin in der Frauenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, München (Leiterin: Prof. Dr. med. Marion Kiechle)
--------------	---

### Studium:

Seit 10/2008	Technische Universität München Studium der Humanmedizin (klinischer Abschnitt) 2. Staatsexamen mit der Note „sehr gut“ abgelegt
10/2006 – 09/2008	Ludwig-Maximilians-Universität sowie Technische Universität München Studium der Humanmedizin (vorklinischer Abschnitt) 1. Staatsexamen mit der Note „gut“ abgelegt

### Teilnahme an medizinischen Kongressen:

06/2010	BGGF Erlangen, Poster „Bisphosphonat-Compliance und -Adhärenz - eine prospektive Beobachtungsstudie“
03/2011	ECCEO Valencia, Poster „Shared decision approach in antiresorptive therapy - Data from the Bisphosphonate Compliance Protocol“
10/2012	DGGG München, Poster „Shared decision approach in antiresorptive therapy - Data from the Bisphosphonate Compliance Protocol“

### Schulbildung:

09/2004 – 06/2006	Oskar-Maria-Graf-Gymnasium Neufahrn b. Freising, 12. und 13. Klasse Leistungskurse Mathematik und Latein, Abitur mit der Note 1,2 abgelegt
08/2003 – 05/2004	Friend High School, Friend, Nebraska (USA) High School Year während der 11. Klasse
09/1997 – 07/2003	Oskar-Maria-Graf-Gymnasium Neufahrn b. Freising, 5. bis 10. Klasse
09/1993 – 07/1997	Grundschule Eching, 1. bis 4. Klasse

### Praktisches Jahr:

08/2011 – 12/2011	Abteilung für Innere Medizin, Nouvel Hôpital Strasbourg Leiter: Prof. Dr. med. Jean-Louis Pasquali
12/2011 – 03/2012	Frauenklinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der TU München Leiterin: Prof. Dr. med. Marion Kiechle
04/2012 – 07/2012	Abteilung für Chirurgie, Stadtspital Triemli Zürich Leiter: Prof. Dr. med. Markus Weber

## 8.6. Danksagung

Ich möchte mich zuerst bei meiner Doktormutter, Frau PD Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss, für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit, ganz besonders aber auch für die durchgehend zuverlässige und motivierende Betreuung während der Datenerhebung als auch während der Fertigstellung der Arbeit herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Sabine Fillenberg, für konstruktive Ideen und die Unterstützung bei der Durchführung der Patientengespräche sowie das mühevollen Korrekturlesen.

Den Schwestern und Sprechstundenhilfen der Poliklinik gilt ebenfalls ein herzlicher Dank für die Hilfe bei der Terminvergabe und Organisation der Patientenbesuche.

Für die gute Zusammenarbeit bei Durchführung und Befundung der Knochendichtemessungen sei den Kollegen der Nuklearmedizinischen Klinik gedankt.

Besonders möchte ich mich natürlich auch bei den Teilnehmerinnen der Studie für ihr Engagement bedanken, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

„Last but not least“ möchte ich mich bei meiner Familie und Johannes für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung während des Studiums und der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.