

Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag D07-01
Version 1.0
Stand: 25.05.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

10.05.2007

Interne Auftragsnummer:

D07-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Würdigung der Anhörung.....	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OGO	Orthopädische Gesellschaft für Osteologie e. V.
REKO BOS BOfh	Regionaler Expertenkreis für Osteoporose in Deutschland e. V. Sachsen & Thüringen / Bund der Osteologen Sachsens e. V. / Bund der Osteologen Thüringens e. V.

1 Dokumentation der Anhörung

Am 22.12.2009 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 09.12.2009 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 29.01.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Mukoviszidose e. V.	Bend, Jutta	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Mukoviszidose e. V.	Smaczny, Christina	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor					
Mukoviszidose e. V.	Sommerburg, Olaf	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Mukoviszidose e. V.	Tönshoff, Burkhard	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Orthopädische Gesellschaft für Osteologie (OGO) e. V.	Schwarz, Hermann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
REKO BOS BÖTh	Abendroth, Klaus	nein	ja	nein	nein	nein	nein
REKO BOS BÖTh	Defèr, Alexander	nein	nein	nein	nein	nein	nein
REKO BOS BÖTh	Lehmann, Gabriele	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Mukoviszidose e. V.	A 2
A 1.2 Orthopädische Gesellschaft für Osteologie (OGO) e. V.	A 7
A 1.3 REKO BOS BOfh (Regionaler Expertenkreis für Osteoporose in Deutschland e. V. Sachsen & Thüringen / Bund der Osteologen Sachsens e. V. / Bund der Osteologen Thüringens e. V.)	A 11

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Mukoviszidose e. V.

Autoren:

Bend, Jutta, Dr. rer. nat.

Smaczny, Christina, Dr. med.

Sommerburg, Olaf, PD Dr. med.

Tönshoff, Burkhard, Prof. Dr. med.

Adresse:

Dr. rer. nat. Jutta Bend

In den Dauen 6

53117 Bonn

Stellungnahme zum Vorbericht D07/01 Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden

1. **Bend**, Jutta, Dr. rer.nat, Wissenschaftliche Referentin beim Mukoviszidose e.V.
2. **Smaczny**, Christina; Dr. med. OÄ am Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt, Pneumologie und Allergologie
3. **Sommerburg**, Olaf; PD Dr. med. OA Pädiatrische Pulmologie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Heidelberg
4. **Tönshoff**, Burkhard; Prof. Dr. med. Ltd. OA der Abt. Kinderheilkunde an der Universitätskinderklinik Heidelberg

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

X im Namen folgender Institution/Organisation:

Mukoviszidose e.V.

In den Dauen 6

53117 Bonn

O als Privatperson(en)

Kontaktdaten

Name: Dr. rer.nat. Jutta Bend
Institution: Mukoviszidose e.V.
Anschrift: In den Dauen 6, 53117 Bonn
Tel./Fax-Nr.: 0228-9878047
E-Mail-Adresse: jbend@muko.info

Vorbetrachtungen: Prävalenz und Impact von Osteoporose bei Mukoviszidose

Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist die häufigste schwerwiegende genetische Erkrankung der kaukasischen Bevölkerung und ist durch einen Defekt im so genannten CFTR-Gen (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) verursacht. Etwa 8.000 Betroffene leben in Deutschland. Wie im Vorbericht des IQWiG festgehalten, handelt es sich bei CF-Patienten um eine Risikogruppe für die sekundäre Osteoporose.

Knochenerkrankungen wie Osteoporose und Osteopenie sind häufige Komplikationen bei Patienten mit Mukoviszidose (WHO-Definition: T-score -1 bis -2,5 = Osteopenie und T-score < -2,5 = Osteoporose), wobei das Risiko mit steigendem Alter und Schwere der Krankheit zunimmt. Eine erniedrigte Knochendichte bei CF-Patienten wurde in zahlreichen Publikationen beschrieben. So zeigten Conway et al. 2000, dass 79% der männlichen und 56% der weiblichen CF-Patienten eine Osteopenie oder Osteoporose hatten (weitere Publikationen s. 4.).

Starker Husten und Physiotherapie können bei erniedrigter Knochendichte Frakturen der Rippen oder Wirbel auslösen. Ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei Mukoviszidose ist belegt (Aris 1998; Elkin 2001; Henderson 1994; Haworth 1999). Neben den üblichen frakturassoziierten Folgeerscheinungen wie Schmerzen und Lebensqualitätsverlust können Frakturen bei Mukoviszidose zu einem Teufelskreis führen. Frakturen der Wirbel und Rippen können durch ineffizientes (Ab-)Husten, Einschränkungen bei der notwendigen Physio- und Sporttherapie und physische Aktivitätseinschränkung die

Schleimlösung in der Lunge negativ beeinflussen und somit zu einem Verlust an Lungenfunktion führen. Im weiteren Verlauf können eine Kyphose und Thoraxwanddeformierungen hinzukommen und die Lungenfunktion weiter beeinträchtigen. Je schlechter aber die Lungenfunktion, desto höher ist das Risiko für erneute Auswirkungen auf die Knochenarchitektur (s.o.); weitere Knochenbrüche können die Folge sein. Schließlich kann der CF-Patient von einer Lungentransplantation ausgeschlossen werden, da die Therapie nach der Lungentransplantation i.d.R. zu einer Verstärkung der Knochenerkrankung führt.

Die Messung osteologischer Parameter wie der Knochendichte gehört deshalb zum Standard der Mukoviszidose-Therapie. Dies ist in den Konsensuspapieren der amerikanischen Cystic Fibrosis Foundation (Aris 2005), des englischen CF Trust (Conway 2007) und der europäischen European Cystic fibrosis Society ECFS (Kerem 2005) dokumentiert. In Aris (2005) wird die Durchführung von osteodensitometrischen Messungen für erwachsene Patienten mit Mukoviszidose empfohlen. Bei Kindern wird die Bestimmung der Knochendichte empfohlen, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorliegen wie geringer BMI, FEV1 <50%, Corticosteroideinnahme für mehr als 90 Tage im Jahr, Organtransplantation, bereits erfolgte Frakturen in der Krankengeschichte oder verzögerte Pubertät. Weitere Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, Schwere der Lungenkrankheit, Fehlernährung (geringer BMI), Diabetes mellitus (etwa 10% der Patienten mit Mukoviszidose entwickeln eine CF-Diabetes) und auch die zugrundeliegende Mutation (King 2005; Haworth 1999). Der englische Therapiestandard Conway (2007) und das europäische Konsensuspapier von Kerem 2005 empfehlen ebenfalls regelmäßige Knochendichtemessungen bei Patienten mit Mukoviszidose ab dem 10. bzw. ab dem 6. Lebensjahr.

Mit der Substitution von Vitamin D und Calcium sowie der Gabe von Bisphosphonaten stehen Therapieoptionen zur Erhöhung der Knochendichte bei Mukoviszidose zur Verfügung. Der Erfolg der Therapie mit Bisphosphonaten bei Mukoviszidose ist belegbar (s. Cochrane Review: Conwell et al. 2009).

Ohne die Durchführung von osteodensitometrischen Untersuchungen bei Mukoviszidose ist auf der einen Seite mit einer Übertherapie bestimmter Patienten zu rechnen, auf der anderen Seite mit einer Unterversorgung bzw. Nichtversorgung von Risikopatienten (Kann, 2001). Angesichts der Tatsache, dass die Knochendichtemessung durch DXA gut toleriert wird und nur ein geringes Strahlenrisiko aufweist, sollte diese Methode CF-Patienten nicht vorenthalten werden. Unter diesen Bedingungen ist das Warten auf eine pathologische Fraktur nicht hinnehmbar und wird der multifaktoriellen Pathologie und dem daraus folgenden erheblichen Therapieaufwand für CF-Patienten nicht gerecht.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Durch die im Vorbericht durch das IQWiG erstellte Literaturrecherche für Teilziel 4 wurden 5 Mukoviszidose-relevante Publikationen identifiziert (Brenckmann et al. 2001; Haworth et al. 1999; Rossini et al. 2007; Stephenson et al. 2006; Flohr et al. 2002). Alle diese Arbeiten wurden von der Bewertung für Teilziel 4 ausgeschlossen; Flohr et al. 2002 wurde für die Auswertung von Teilziel 3 herangezogen. Obwohl der Cochrane-Review Brenckmann et al. identifiziert wurde, wurden die dort analysierten Primärstudien nicht in die Liste der gefundenen Literaturstellen aufgenommen. Auch findet man durch eine

MEDLINE-Recherche zum Thema weitere Literaturstellen, die hier offenbar nicht identifiziert wurden. Eine Aufstellung der u.E. relevanten Literatur findet sich unter 2.

Unter Berücksichtigung der unter 4. ausgeführten Argumentation sind wir der Auffassung, dass auch die Publikationen Haworth 1999 und Rossini 2007 in die Bewertung (Teilziel 4, Mukoviszidose) aufgenommen werden sollten.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Durch eine MEDLINE Recherche ("cystic fibrosis") AND (bone mineral density) AND (fracture OR mortality) NOT review Limits: Humans) vom 12.1.2010) wurden 32 Publikationen identifiziert. Nach Abstraktscreening wurden 9 davon als für eine Bewertung des Teilziel 4, sekundäre Osteoporose bei Mukoviszidose, relevant eingestuft. Bei den anderen Treffern handelte es sich überwiegend um Querschnittsstudien mit nur einem Messpunkt. Die Studien sind im Anhang 1, zusammen mit zusätzlichen relevanten Publikationen (s. 3. und 4.) aufgeführt.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Da klinische Studien für die Patientengruppe Mukoviszidose mit dem Endpunkt Mortalität bzw. Frakturhäufigkeit mit ausreichender Power nicht vorliegen, sollten auch die oben genannten Konsensuspapiere Aris 2005, Conway 2007 und Kerem 2005 in die Bewertung mit einbezogen werden.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Population:

Im Vorbericht wird festgestellt, dass sich die Knochendichte je nach ethnischer Zugehörigkeit unterscheidet. Deshalb wurden nur Studien mit Patienten kaukasischer Herkunft einbezogen. Patienten mit Mukoviszidose gehören in den meisten Fällen zu dieser Gruppe. Es ist demnach unklar, warum Daten zur primären Osteoporose der Frau ab 65 Jahren, für die Hinweise auf einen Nutzen im IQWiG-Vorbericht gefunden wurden, nicht auf CF-Patientinnen übertragen werden können. Durch den Krankheitsverlauf bei Mukoviszidose kommt es allerdings hier früher als in der allgemeinen Bevölkerung zu osteoporotischen Knochenumbildungen (Conway 2000; Buntain 2004). Ein Alter von 65 Jahren wird bei CF-Patientinnen meist nicht erreicht (Median des Überlebens derzeit knapp 40 Jahre).

Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturhäufigkeit:

Die Arbeitsgruppe von Prof. Tönshoff (Heidelberg) hat Untersuchungen zu verschiedenen Parametern der makroskopischen Knochenarchitektur durchgeführt, die nahelegen, dass durch die Erhebung osteologischer Daten bei Mukoviszidose die Identifizierung von Risikopatienten für Frakturen möglich ist. Die Daten hierzu werden in Kürze publiziert und dann sobald wie möglich von uns nachgereicht. Die Daten, die zu diesem Thema im

pädiatrischen Patientenkollektiv bislang veröffentlicht wurden, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen (z.B. Buntain 2004; Bianchi 2006), da die untersuchten Patientenkollektive oftmals zu heterogen waren und die alleinige Bestimmung der Knochendichte zu Fehlinterpretationen führen kann, da bei Kindern der Knochen im Wachstum befindlich ist und sich strukturell von dem eines erwachsenen Patienten (für den die Methode entwickelt wurde) unterscheidet. Mittels Auswertung der Daten unter Heranziehung der inzwischen üblichen Normwerte (Z-Scores, keine T-Scores; total Bone Mineral Density und subtotal Bone Mineral Content statt Knochendichte im Schenkelhals), kann auch bei Kindern eine Aussage bezüglich des Frakturrisikos getroffen werden.

Bereits aus der Literatur ist bekannt, dass die Knochendichte in CF-Patienten aller Altersgruppen erniedrigt sein kann. In Kindern wurde dies von Bianchi 2006 und Sermet-Gaudelus 2007 gezeigt, in Jugendlichen von Bianchi 2006, Buntain 2004 und Caldeira 2008 und für Erwachsene durch Haworth 2001, Bianchi 2006 und Buntain 2004. Außerdem ist auch ein erhöhtes Frakturrisiko bei CF-Patienten bekannt (Aris 1998, Elkin 2001, Henderson 1994 und Haworth 1999).

Mit diesen Daten kann die Grundfrage des Teilziels 4 bzgl. der sekundären Osteoporose bei Mukoviszidose, i.e. die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturhäufigkeit, beantwortet werden.

Zielgröße Knochendichte:

Bei einer seltenen Erkrankung wie der Mukoviszidose sind klinische Studien mit dem Endpunkt Frakturhäufigkeit oder Mortalität nicht durchführbar, da zu viele Patienten über einen zu langen Zeitraum für die Durchführung benötigt würden. Studien, die diese Endpunkte verwendeten (Aris 2000; Aris 2004; Chapman 2008; Papaioannou 2009) waren für die Auswertung dieser Parameter dementsprechend auch unterpower, da die Patientenzahlen nicht ausreichten, um ein signifikantes Ergebnis zu erreichen. Eine Evidenzgenerierung entsprechend den Vorgaben des IQWiG ist für die Indikation Mukoviszidose deshalb kaum durchführbar. Studien mit dem Endpunkt Knochendichte liegen jedoch vor (s. Anlage 1). Da eine geringe Knochendichte der maßgebliche Risikofaktor für Knochenbrüche bei Mukoviszidose ist, stellt sich die Frage, warum im Fall der seltenen Erkrankung Mukoviszidose die Knochendichte als Endpunkt ausgeschlossen werden sollte.

Auch, wenn es -wie im Vorbericht auf S. 22 ausgeführt- Ausnahmen vom generellen Zusammenhang der geringen Knochendichte mit einem erhöhten Frakturrisiko geben mag (Riggs et al. 1990), ist doch davon auszugehen, dass eine geringe Knochendichte i.d.R. mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht (Marshall et al. 1996; Melton et al. 1998). Im Fall der in der Arbeit von Riggs untersuchten Fluoridsubstitution liegt außerdem ein anderer Mechanismus zugrunde.

Schlussfolgerung: Zusammengefasst regen wir an, die Osteodensitometrie bei Verdacht auf sekundäre Osteoporose bzw. Osteopenie infolge einer Cystischen Fibrose als zweckmäßiges und notwendiges diagnostisches Verfahren zu bewerten.

A 1.2 Orthopädische Gesellschaft für Osteologie (OGO) e. V.

Autoren:

Schwarz, Hermann, Dr. med.

Adresse:

Dr. med. Hermann Schwarz

Konrad-Schott-Str. 24

72250 Freudenstadt

EINGEGANGEN
02. Feb. 2010



OGO 1. Vorsitzender • Konrad-Schott-Str. 24 • 72250 Freudenstadt
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen – IQWiG
Stellungnahme zum Vorbericht D07-01
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

**Dillenburger Str. 27
51105 Köln**

Freudenstadt, den 27.1.2010

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG zum Vorbericht Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose

Sehr geehrte Damen und Herren,

Im Namen der mitgliederstärksten wissenschaftlichen osteologischen ärztlichen Gesellschaft, der Orthopädischen Gesellschaft für Osteologie, nehme ich zum Vorbericht des IQWiG „Vorbericht Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose“ wie folgt Stellung:

Als Ärzte, die konsequent auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnis handeln, und im Angesicht der persönlichen Verantwortung für die Gesundheit und das Leben der sich uns anvertrauenden Patienten stehen wir wo immer möglich auf dem Boden einer Medizin, die sich nach der höchsten „Evidenz“ richtet.

Wir begrüßen daher die Intension und den Auftrag des IQWiG, einer Handlungsanweisung des Gesetzgebers, die auf dem Boden wissenschaftlicher Evidenz steht, den Weg zu bereiten.

Die OGO hat sich konstruktiv an der Erstellung der S-3-Leitlinie des DVO beteiligt. Diese Leitlinie ist erstellt von der besten Kompetenz der osteologischen Wissenschaft der deutschsprachigen Länder. Sie ist erstellt im überwältigenden Konsens aller wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in Forschung und Klinik Bezug zu Erkrankungen des Knochens haben. Die Leitlinie wurde unabhängig von allen Interessen transparent und rein ehrenamtlich erarbeitet, die anfallenden Sachkosten ausschließlich aus den

Mitgliedsbeiträgen von Fachgesellschaften in Form staatlich anerkannter und kontrollierter gemeinnütziger Vereine getragen. Diese Leitlinie umfasst den einmütigen Konsens der osteologischen Wissenschaft aller deutschsprachigen Länder und wissenschaftlich basierten Ärzte.

Wir bitten daher das IQWiG, seine Stellungnahme in allen Erkenntnissen, die auf subjektive und persönliche Einschätzung und Bewertung im Sinne einer Expertenmeinung zurück greifen müssen, an dieser S-3-Leitlinie des DVO zu orientieren und zu messen. Dies betrifft z. B. die Studiauswahl, die Ermessensräume und subjektive Einordnung bei deren Bewertung, die Bewertung der Erkenntnisse und Folgerungen aus diesen Studien, die Priorisierung und Bewertung der Ergebnisse für die Anwendung der osteodensitometrischen Verfahren.

Wir weisen darauf hin, dass in der Praxis der Patientenversorgung viele Entscheidungen getroffen werden müssen, die nicht durch Studien höchsten Evidenzgrades zweifelsfrei belegt werden können. Dies allein aus dem Grunde, weil entsprechende Studienergebnisse noch nicht vorliegen und demnach fehlen. Es ist ethisch nicht möglich, den Menschen Diagnostik und Therapie allein mit dem Argument fehlender 1-gradiger Evidenz zu versagen. Daher ist bei fehlender Evidenz höchsten Grades eine konsenterte und unabhängig nach bestem Wissen und Gewissen erarbeitete Evidenz niedrigerer Stufe unabdingbar notwendig. Eine solche Evidenz kann nur im breiten Konsens bester Kompetenz tragbar sein.

Daher ist es für eine tragfähige und vertrauensbasierte Handlungsweise der Ärzte in der alltäglichen Versorgung der Patienten wichtig, dass Handlungsmaximen in Form von gesetzlichen Vorgaben, behördlichen Verordnungen sowie Leitlinien dem „allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen“ (§2 SGB V). Dies bedeutet, dass alle in gemeinsamer Verantwortung eine möglichst weitgehende Konkordanz und Konsens dieser Handlungsmaximen zu erreichen verpflichtet sind.

Die OGO bittet daher das IQWiG, in diesem Sinne seine Bewertung im endgültigen Bericht zu prüfen und adaptieren und soweit am „allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ formuliert durch die Wissenschaft und ärztliche Kompetenz in Form der DVO-S-3-Leitlinie zu orientieren, als nicht objektivierbare Fakten oder objektiv nachweisbare Fehler und Fehlbewertungen in dieser konsentierten Leitlinie dem entgegen stehen.

Wir bitten das IQWiG wie auch die im nachfolgenden Verfahren aktiv werdenden Institutionen zu berücksichtigen, dass die Folgerungen aus wissenschaftlicher Evidenz auch

im klinisch realen Alltag umsetzbar sein müssen, um eine hoch qualitative und wirtschaftliche Versorgung der Menschen zu ermöglichen.

Bezüglich der expliziten Details einzelner Fakten und Bewertungen zur Osteodensitometrie verweisen wir auf die zitierte Leitlinie des DVO zu der wir uneingeschränkt stehen.

Wir bedanken uns beim IQWiG und dessen Mitarbeitern für qualitativ hochwertige und kompetente Arbeit und sind überzeugt, dass sich ein der Weg zu einer Regelung für die Osteodensitometrie auf dem Boden der gesetzlichen Normen von „Notwendigkeit, Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ finden lässt, der von allen breit und überzeugt mitgetragen werden kann.

Mit freundlichen Grüßen verbleibe ich für die Orthopädische Gesellschaft für Osteologie

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dr. Hermann Schwarz', written in a cursive style.

Dr. Hermann Schwarz, 1. Vorsitzender

Einziger Literaturverweis:

DVO Leitlinie Osteoporose 2009, Pfeilschifter, J. et al,
www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009

A 1.3 REKO BOS BÖTh (Regionaler Expertenkreis für Osteoporose in Deutschland e. V. Sachsen & Thüringen / Bund der Osteologen Sachsens e. V. / Bund der Osteologen Thüringens e. V.)

Autoren:

Abendroth, Klaus, Doz. Dr. sc. med.

Defèr, Alexander, Dipl. Med.

Lehmann, Gabriele, Dr. med.

Adresse:

Doz. Dr. sc. med. Klaus Abendroth

Dreves Str. 6

07749 Jena

EINGEGANGEN**27. Jan. 2010**

An das
Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27

nachrichtlich:
Bundesärztekammer

51105 Köln

Betr:

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht D07-01 Version 1,0
Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose 09.12.2009

Von:

Regionaler Expertenkreis für die Osteoporose in Deutschland e.V. (REKO)
Gruppe: REKO Sachsen & Thüringen

Vorsitzender: Hochschuldozent i. R. Dr. sc. med. Klaus Abendroth,
Facharzt für Innere Medizin, Rheumatologe
07749 Jena, Drevesstraße 6
(Postadresse / E-Mail. Klaus.Aabendroth@t-online.de)

Schriftführer des REKO – Deutschland e. V.

Bund der Osteologen Sachsens e.V. (BOS)

Vorsitzender: Dipl.Med. Alexander Defér,
Facharzt für Allgemeinmedizin in eigener Praxis in Dresden
Osteologe DVO

Sprecher der 16 Landesverbände der Osteologen Deutschlands (AKVOLD)

Bund der Osteologen Thüringens e.V. (BOTH)

Vorsitzende: Dr. med. habil. Gabriele Lehmann,
Facharzt für Innere Medizin, Rheumatologin, Osteologin DVO
Oberärztin an der Klinik für Innere Medizin,
Abteilung Rheumatologie & Osteologie
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Diese 3 Vereine vertreten zusammen 184 Ärzte mit dem Zertifikat Osteologe DVO aus der Praxis, verschiedener Klinikstrukturen und dem Reha-Bereich in Sachsen & Thüringen

Dresden / Jena am 24. Januar 2010

Sehr geehrte Damen und Herren der Arbeitsgruppe „Densitometrie“
des IQWiG in Köln,

aus der ÄrzteZeitung vom 8. Januar 2010 haben wir vom Vorbericht zur Osteodensitometrie des IQWiG erfahren. Gleichzeitig wurde in dem redaktionellen Artikel auf die Kurzfassung des Vorberichtes im Internet und auf die Möglichkeit der schriftlichen Stellungnahme bis zum 29. Januar aufmerksam gemacht.

Wir sind Ärzte, die in der Region Sachsen und Thüringen im Rahmen des REKO e.V. Deutschland zusammenarbeiten und versuchen über Versorgungsanalysen die Effektivität und Effizienz der Osteoporose-Betreuung zu optimieren.

Zusammen mit dem Bund der Osteologen Sachsens realisieren wir mit der AOK plus den Integrationsvertrag OSTEOproaktiv¹⁾, in dem über 8.000 Patienten mit einer manifesten Osteoporose seit 2 1/2 Jahren betreut werden. Aus dieser Erfahrung heraus möchten wir einige ergänzende oder korrigierende Anmerkungen zum Vorbericht der Kurzfassung D07-01 Version 1.0 "Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose" Ihres Institutes machen.

Nach dem Studium dieser Kurzfassung des Vorberichtes ergeben sich für uns einige Fragen, die wir gern in die Diskussion einbringen möchten. Es sind Fragen, die sich sowohl aus der ärztlichen Praxis als auch aus unseren Arbeiten im Rahmen der Versorgungsforschung stellen.

Unsere Anmerkungen beziehen sich hauptsächlich auf den Text des Fazits, entsprechende Passagen daraus werden als ZITATE unseren jeweiligen Anmerkungen vorangestellt.

Zunächst möchten wir Ihnen für Ihre sehr umfangreiche Arbeit und Ihre Mühe danken, um die vom GBA gestellte und für die Praxis sehr wichtige Aufgabe entsprechend dem aktuellen Wissenstand zu beantworten.

Sie haben sich sehr kritisch mit der dazugehörigen Studienlage beschäftigt und herausgefunden, dass die DXA-Densitometrie bei Frauen ab dem 65. Lebensjahr und bei Männern auch vor der ersten Fraktur eine hilfreiche diagnostische Methode für die Erkennung des Osteoporose-assoziierten Frakturrisikos darstellt.

Schon diese Aussage ist für uns in der Argumentation um die Anerkennung der primären Frakturprävention bei der Osteoporose hilfreich.

Daneben haben Sie aber auf Mängel und Fehlstellen in der Studienlage aufmerksam gemacht, die die Ursache sind, dass die gestellte Aufgabe nur zum kleineren und aus der Sicht der Praxis zum weniger wichtigen Teil beantwortet werden konnte. Für uns entscheidende Fragen der Alltagspraxis bleiben offen.

Wir würden uns generell wünschen und Sie darum bitten, dass Sie aus Ihrer Erfahrung und Ihrem Wissen wenigstens theoretische Lösungsvarianten für die aufgezeigten Mängel anbieten würden. Was ist notwendig, was sollte und muss wie getan werden, damit die gestellte Aufgabe besser und eindeutiger gelöst werden kann.

¹⁾ Informationen dazu unter www.osteologie-sachsen.de

Nun zu unseren konkreten Anmerkungen:
(die Textzitate aus dem Fazit der Kurzfassung jeweils im Kasten).

1. Anmerkung

ZITATE:

Die Kernfrage des vorliegenden Berichts war, ob Frauen oder Männer mit primärer oder sekundärer Osteoporose, aber ohne vor bestehende osteoporosetypische Frakturen von einer Versorgungsstrategie mit Diagnostik einer erniedrigten Knochendichte bzw. eines erhöhten Frakturrisikos und Behandlung im Vergleich zu einer Versorgungsstrategie ohne Knochendichtemessung bzw. Erhebung des Frakturrisikos profitieren.

- ➔ Mangels Studien kann keine direkte Aussage zum Nutzen oder zum Schaden einer Versorgungsstrategie mit Knochendichtemessung abgeleitet werden.
- ➔ Der Nutzen sowie der Schaden eines Therapie-Monitorings mit Hilfe einer Knochendichtemessung bleiben mangels Studien unklar und sind somit nicht belegt.

Frage aus unseren Gesellschaften und Vereinen dazu:

Welche wie strukturierte Studien sind notwendig, um diese Fragen eindeutig zu beantworten?

Die Pharmaindustrie, die die meisten Studien im Rahmen der Entwicklung neuer Therapieprodukte finanziert und gestaltet hat, wird sich für eine Studie zur Validierung der DXA- Diagnostik kaum engagieren wollen.

Die DXA- Gerätehersteller, deren Anliegen und vielleicht auch Pflicht zu einer solchen Studie es sein sollte, sind hauptsächlich in den USA etabliert und haben folglich an der Lösung deutscher Finanzierungsprobleme im Gesundheitswesen kein Interesse.

Die deutsche Ärzteschaft kann und sollte mit ihren vielfältigen Strukturen über die Versorgungsforschung eine solche Studie vielleicht sogar mit Hilfe des IQWiG realisieren können.

Die Regionalen Expertenkreise für die Osteoporose in Deutschland e.V. und die Bünde der Osteologen e.V. der 16 Bundesländer mit ihrem deutschlandweiten Osteoporoseregister wären zusammen mit dem DVO für eine solche Aufgabe mit Ihrer Hilfe dazu durchaus bereit.

2. Anmerkung

ZITATE:

Für einzelne Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Osteoporose ohne Frakturmanifestation bestehen Hinweise auf einen Schaden durch unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen beruhen jedoch auf Auswertungen, in die auch Frauen mit Vorfrakturen eingeschlossen wurden.

- Bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse zeigte sich zum Nachteil von Raloxifen ein Hinweis darauf, dass thromboembolische Ereignisse häufiger auftreten.
- Es liegt ein Hinweis darauf vor, dass die Einnahme von Strontium Ranelat häufiger zu Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen sowie Hautentzündungen oder Ekzemen als Placebo führt. Es liegt auch ein Hinweis darauf vor, dass Frauen unter Strontium Ranelat häufiger die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen als unter Placebo.

Frage aus der Praxis dazu:

Warum wurde nicht auch auf die unerwünschten Ereignisse bei der Leitsubstanz „Alendronsäure“ (erhebliche und sehr häufige Probleme und Gefahren im oberen Gastrointestinaltrakt, bei Langzeittherapie auch das Problem des völlig inaktiven

Knochenumbaus mit der Folge der Zunahme der subtrochantären Frakturen) und die bei den anderen, vor allem parenteral verabreichten Bisphosphonaten (das Problem der Kiefernekrosen sogar mit einem zentralen Melderegister und der bislang ursächlich unklaren kardiale Ereignisse u. a. m.) in gleicher Weise hingewiesen.

Gibt es bei den Parathormonpräparaten in den Studien tatsächlich keine adäquaten Hinweise auf unerwünschte Nebenwirkungen?

→ Diese relativ einseitige Darstellung kann als gesundheitspolitisch Einflussnahme und gegen die Unabhängigkeit des Gutachters gedeutet werden!?

3. Anmerkung

ZITAT:

Für Männer mit Verdacht auf eine primäre Osteoporose existiert ein Beleg für einen statistischen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko.

Frage aus der Praxis dazu:

Gilt diese positive Aussage für jedes Alter der Männer?

4. Anmerkung

ZITAT:

Für Risikogruppen für sekundäre Osteoporoseformen liegt weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen solchen Zusammenhang [von verminderter Knochendichte und Frakturrisiko- unsere Ergänzung aus dem Text] vor. Daraus kann nicht geschlossen werden, dass solch ein Zusammenhang nicht besteht.

Frage aus der Praxis:

Gibt es wirklich keine zuverlässigen Studien die z.B. unter Glukokortikoid- oder Aromatasehemmer- Therapie oder nach Organtransplantation, die die rasche Verminderung der Knochendichte mit z. T. erheblichem Frakturrisiko nachweisen?

In der Praxis werden wir täglich mit dieser Problematik konfrontiert!

Rheumatiker oder Asthmatiker – chronisch Kranke meist mit geringem Einkommen – z.B. gilt es zu überzeugen, die notwendige Knochendichtebestimmung vor der erforderlichen Glukokortikoidtherapie selbst zu finanzieren.

Wir Ärzte setzen Medikamente ein, wohl wissend damit die Entwicklung einer Osteoporose mit einem hohen Frakturrisiko zu provozieren. Wir haben effiziente Medikamente, um diesem Risiko entsprechend präventiv vorbeugen zu können. Aber wir sind bei der Risikoabschätzung auf die finanzielle Beteiligung der Patienten angewiesen.

Gleiches gilt für Frauen unter einer Mamma-Karzinomtherapie mit Aromatasehemmern.

Allein die Problematik dieser beispielhaft genannten Krankheitsgruppen macht die dringende Klärung des Zusammenhanges notwendig, und dazu bitten wir besonders um Ihre entsprechenden Studienvorschläge.

5. Anmerkung

ZITAT:

Der Nutzen sowie der Schaden eines Therapie-Monitorings mit Hilfe einer Knochendichtemessung bleiben mangels Studien unklar und sind somit nicht belegt.

Hinweis aus der Praxis dazu:

Die Beurteilung von Effektivität und Effizienz der zugelassenen Osteoporose-Therapeutika in den Studien der Pharmaindustrie (an hoch selektioniertem Patientengut) erfolgt an der prozentualen Senkung der Frakturnrate nach 3 bis 5 Jahren.

Um in der Praxis die immer schwierige Compliance einer Therapie über Jahre zu sichern, sind Wirksamkeits-/Einnahmekontrollen und Zeichen eines beginnenden Therapieerfolges sowohl aus ärztlicher Sicht als auch aus der Sicht der Patienten notwendig.

In den uns bekannten Studien zur Osteoporose-Therapie wird immer Wert auf eine mindestens stabile oder besser steigende Knochendichte gelegt. Das ist auch in der Praxis so. Nimmt die Knochendichte unter dem gewählten Therapieprinzip ab, ist das ein wichtiger Warnhinweis auf dessen Ineffektivität wodurch auch immer und ist Anlass zur Überprüfung der Therapiestrategie.

Die im Gutachten formulierte Aussage kann für den GBA bedeuten, dass die DXA-Verlaufskontrollen nicht mehr als Kassenleistung eingestuft werden können. Eine aus der Sicht der oben geschilderten Arbeitsweise in der Praxis angepasste Modifikation ihrer Aussage (die sich auch aus den analysierten Studien ableiten lässt) wäre der tatsächlichen Situation angepasster und gerechter.

6. Anmerkung

ZITAT:

Zusammenfassend liegt ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung vor, für Frauen ab 65 Jahren und ohne Vorfrakturen, die eine mit einer zentralen DXA gemessene Knochendichte von $T < -2,5$ aufwiesen.

Hinweis aus der Praxis dazu:

Die im Zitat verwendete Formulierung könnte aus der Sicht der osteologischen Praxis dazu verführen, bei allen Frauen ab dem 65. Lebensjahr ein Densitometrie-Screening zu veranlassen. Es muss hier unbedingt die Rolle der klinischen Risikofaktoren und der klinischen Befunde betont werden, die nur zusammen mit dem Densitometrie-Ergebnis einen Nutzen der Behandlung ausweisen können. Es darf auf keinen Fall heißen: Knochendichte $< -2,5$ = Therapie!

→ siehe dazu auch Zitat aus dem Einführungstext im Internet:

ZITATE aus dem einführenden Text im Internet:

Knochendichte sinkt mit dem Alter

Die Stabilität der Knochen hängt von einer Reihe von Faktoren ab, die Knochendichte ist nur einer davon.... Es ist ein normaler Vorgang, dass die Knochendichte etwa ab dem 20. Lebensjahr langsam abnimmt. Allerdings verläuft diese Abnahme individuell sehr unterschiedlich und hängt außer von Alter, Geschlecht und genetischen Eigenschaften, auch von Faktoren wie niedrigem Körpergewicht, geringem Kalziumgehalt der Ernährung, mangelnder körperlicher Aktivität und Rauchen ab. Auch bestimmte chronische Erkrankungen und die damit verbundene Einnahme von Medikamenten können die Abnahme der Knochendichte beschleunigen.

7. Anmerkung

ZITAT:

Dies gilt [bezogen auf das Zitat in der 6. Anmerkung] hinsichtlich klinisch manifester Frakturen (ausgenommen Schädel-, Gesichts- und Wirbelkörperfrakturen), Hüftfrakturen und klinisch manifeste Wirbelkörperfrakturen. Mit Ausnahme der klinisch manifesten Wirbelkörperfrakturen zeigte sich zudem eine Wechselwirkung zwischen Knochendichte und Therapieeffekt.

Hinweis aus der Praxis dazu:

Der 1. Satz aus dem Zitat ist in der Aussage zu den klinisch manifesten Wirbelfrakturen zweideutig – einmal ausgeschlossen (in Klammern) und einmal eingeschlossen.
Im 2. Satz sollte auch benannt bzw. geklärt werden, bei welchen anderen Frakturen außer der klinischen Wirbelfraktur sich welche Form der Wechselwirkung (z.B. positive oder negative) zwischen Knochendichte und Therapieeffekt zeigte.

Soweit unsere aktuellen Anmerkungen zu Ihrem Vorbericht.

Es kann natürlich sein, dass die Langfassung Ihres Gutachtens schon Antworten auf unsere Fragen enthält. Trotzdem würden wir gern einige Antworten auf unsere Fragen und Hinweise von Ihnen erbitten.

Mit kollegialer Hochachtung



Defer
BOS



Abendroth
REKO Sachsen & Thüringen



Lehmann
BOTH