

# Bisphosphonate

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie atraumatische  
Femurkopfnekrose des Erwachsenen

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the text 'EVIDENZBERICHT' in white, uppercase letters.

**EVIDENZBERICHT**

Projekt: V24-01A

Version: 1.0

Stand: 13.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1785

DOI: 10.60584/V24-01A

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Bisphosphonate – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen

## **Auftraggeber**

Bundesministerium für Gesundheit

## **Datum des Auftrags**

19.01.2024

## **Interne Projektnummer**

V24-01A

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/V24-01A>

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bisphosphonate;  
Evidenzbericht zur S3-Leitlinie atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen [online].  
2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/V24-01A>.

### **Schlagwörter**

Diphosphonate, Femurkopfnekrose, Systematische Übersicht

### **Keywords**

Diphosphonates, Femur Head Necrosis, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

**Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Marc Krause
- Tatjana Hermanns
- Fabian Lotz
- Anna Margraf
- Claudia Mischke
- Sarah Thys

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....</b>	<b>3</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>4</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>5</b>
<b>5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>5</b>
<b>5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien .....</b>	<b>7</b>
<b>5.3 Übersicht der Endpunkte .....</b>	<b>11</b>
<b>5.4 Ergebnisse zu Endpunkten .....</b>	<b>12</b>
5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik.....	12
5.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Gelenkersatz .....	13
<b>6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen .....</b>	<b>15</b>
<b>6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>15</b>
<b>6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen .....</b>	<b>15</b>
<b>7 Literatur .....</b>	<b>17</b>
<b>8 Studienlisten .....</b>	<b>19</b>
<b>8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>19</b>
<b>8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen.....</b>	<b>19</b>
<b>8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen.....</b>	<b>19</b>
<b>Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials.....</b>	<b>20</b>
<b>Anhang B Suchstrategien .....</b>	<b>21</b>
B.1.1 Bibliografische Datenbanken .....	21
B.1.2 Studienregister .....	23
B.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien.....	7
Tabelle 3: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	7
Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien .....	8
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien.....	8
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	9
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	10
Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	11
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Bisphosphonate vs. Placebo für den Endpunkt Symptomatik (stetige Daten).....	12
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Bisphosphonate vs. Placebo oder keiner Behandlung für den Endpunkt Gelenkersatz (binäre Daten) .....	13
Tabelle 11: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Symptomatik.....	20
Tabelle 12: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Gelenkersatz .....	20

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung .....	6

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SÜ	systematische Übersicht



## 1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, deren Entwicklung oder Aktualisierung das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen“ (Registernummer der AWMF: 187-058) [2].

## **2 Fragestellung**

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte von Bisphosphonaten im Vergleich zu keiner Behandlung oder Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atraumatischer Femurkopfnekrose.

### **3 Projektverlauf**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Das IQWiG wurde am 19.01.2024 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen“ (Registernummer der AWMF: 187-058) [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 5 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragestellungen von der Leitliniengruppe in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und -vertretern und mit Beratung durch das IQWiG und die AWMF formuliert. Vor der Auftragserteilung zur Evidenzrecherche fand ein Auftakttreffen zwischen den Leitlinienkoordinierenden, der AWMF, dem BMG und dem IQWiG statt. In einem Kick-off-Treffen am 07.02.2024, an dem die Leitlinienkoordinierenden und Ansprechpersonen des IQWiG teilnahmen, wurden die Fragestellungen finalisiert. Zu jeder PICO-Fragestellung erstellte das IQWiG 1 Evidenzbericht, der nach Fertigstellung an die Leitlinienkoordinierenden, an die zuständige Ansprechperson für die Leitlinie bei der AWMF sowie an das BMG übermittelt wurde.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese zusammen an die Gremien des IQWiG und das BMG übermittelt sowie 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

#### **3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

Es ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Evidenzbericht:

- Änderung 1: Aufgrund der niedrigen Trefferzahl enthielten die Suchstrategien der bibliografischen Recherche bei der fokussierten Informationsbeschaffung von Studien keine Limitierung auf deutsch- und englischsprachige Publikationen.

## 4 Methoden

Die für den vorliegenden Bericht angewandten Methoden werden ausführlich in der generischen Projektskizze für Evidenzberichte mit Fragestellungen zu Interventionen beschrieben [3]. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt 3.2 erläutert.

In Absprache mit der Leitliniengruppe wurden zur vorliegenden Fragestellung folgende Kriterien für den Studieneinschluss festgelegt:

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: erwachsene Patientinnen und Patienten mit atraumatischer Hüftkopfnekrose
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Bisphosphonaten <sup>a, b</sup> (Alendronsäure, Zoledronsäure, Ibandronsäure, Pamidronsäure, Risedronsäure, Clodronsäure)
E3	Vergleichsintervention: keine Behandlung oder Placebo
E4	Endpunkte: Symptomatik (z. B. Harris Hip Score), Gehfähigkeit, Schmerzen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gelenkersatz, unerwünschte Ereignisse
E5	Studientyp: RCT. Sofern keine RCTs vorliegen: ggf. nicht randomisierte vergleichende Studien (schrittweiser Einschluss von niedrigeren Evidenzstufen bei ungenügender Zahl und / oder Qualität in der nächsthöheren Evidenzstufe: quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien, retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe)
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>c</sup>
<p>a. Bisphosphonate sind in Deutschland nicht zur Behandlung von atraumatischer Hüftkopfnekrose zugelassen.                      b. Voraussetzung für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist die Marktverfügbarkeit in Deutschland.                      c. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [4] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [5] oder TREND-Statement [6] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 22.02.2024) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 22.02.2024) sind in Anhang B dargestellt.

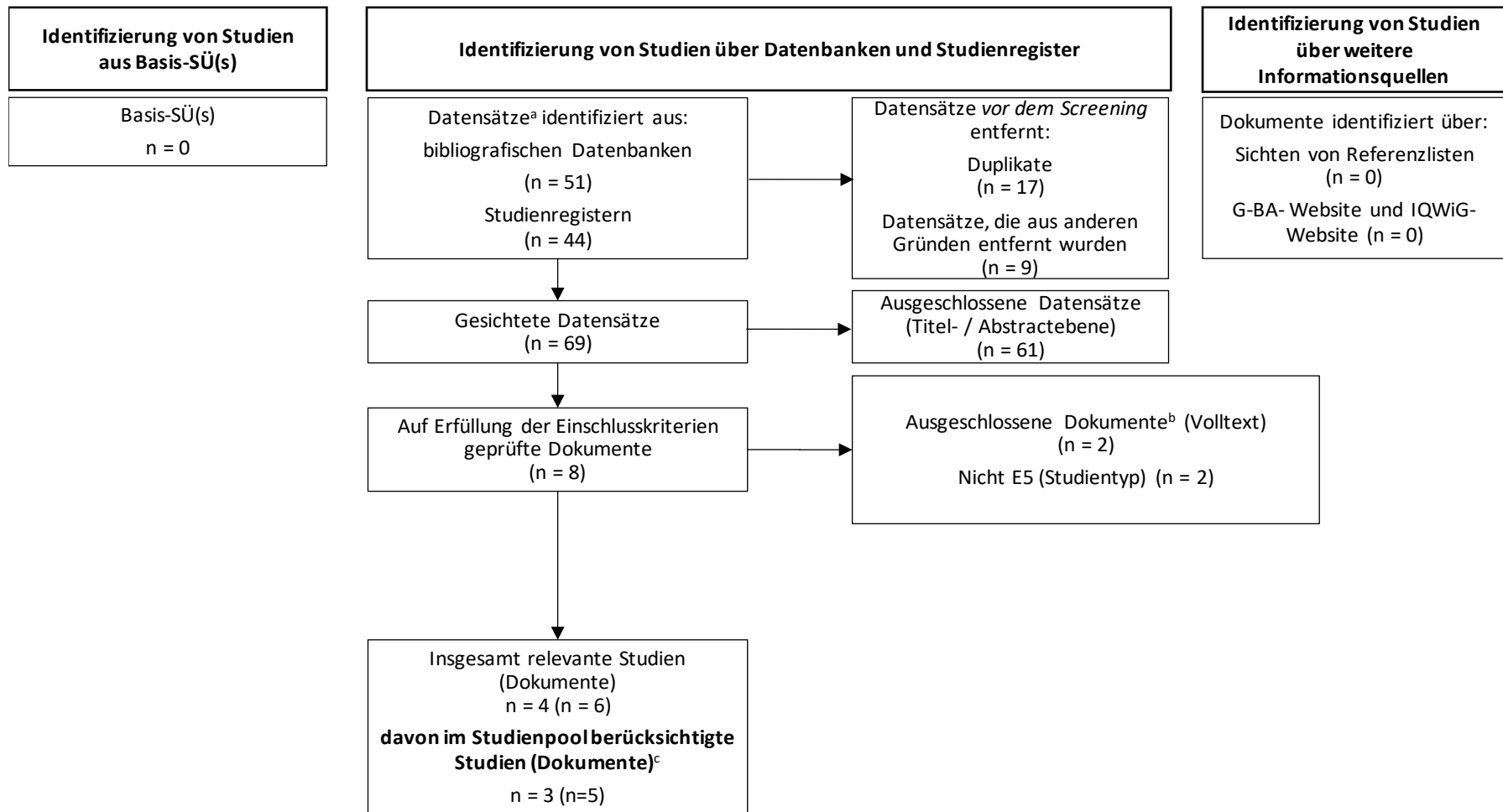
Bei den Suchen nach Primärstudien gab es hinsichtlich des Publikationszeitraums keine Einschränkung. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

#### **Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die Suchstrategien für die Suche von systematischen Übersichten (SÜ), (letzte Suche am 25.01.2024) sind in Anhang B dargestellt.

Bei den Suchen von SÜs gab es hinsichtlich des Publikationszeitraums keine Einschränkung. Von den 6 identifizierten SÜs (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.



- a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist.
- b. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)
- c. 1 der 4 eingeschlossenen Studien erfüllte zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen.

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

## Resultierender Studienpool

1 der 4 eingeschlossenen Studien erfüllte zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen. Die Referenz findet sich mit Angabe des Grundes in Abschnitt 8.3. Der resultierende Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
<b>Alendronsäure</b>		
Chen 2012	ja [7]	ja [8] / nein
Lai 2005	ja [9]	nein / nein
<b>Zoledronsäure</b>		
Lee 2015	ja [10]	ja [11] / ja [11]

## Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 3 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 3: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID [Zitat]	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
<b>Ibandronsäure</b>				
NCT02114489	Studienregistereintrag, NCT02114489 [12]	RCT	50	abgebrochen <sup>a</sup>
<b>Zoledronsäure</b>				
BONES	Studienregistereintrag, NCT00781261 [13]	RCT	120	unklar geplantes Studienende Dezember 2013
a. Abbruch aufgrund unzureichender Rekrutierung (8 Patientinnen und Patienten) RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

## 5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

In Tabelle 4 werden die Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien dargestellt. Die in den jeweiligen Studien untersuchten Interventionen werden in Tabelle 5 charakterisiert. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den berücksichtigten Studien sowie die Charakteristika der jeweiligen Studienpopulationen sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Dauer der Nach- beobachtung
Chen 2012	RCT	I: 33 C: 31	Alendronsäure	Placebo	Taiwan 2005 bis 2008	24 Monate
Lai 2005	RCT	I: 20 C:20	Alendronsäure	keine Behandlung	Taiwan 2002 bis 2004	24 bis 28 Monate
Lee 2015	RCT	I: 55 C: 55	Zoledronsäure	keine Behandlung	Korea 2008 bis 2012	24 Monate

C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Chen 2012	<b>Alendronsäure</b>  <i>Applikationsform:</i> ▪ oral <i>Dosierung:</i> ▪ 70 mg/Woche <i>Dauer:</i> ▪ 104 Wochen	<b>Placebo</b>  <i>Applikationsform:</i> ▪ oral  <i>Dauer:</i> ▪ 104 Wochen	▪ 500 mg/Tag Kalzium ▪ 400 IE/Tag Vitamin D3
Lai 2005	<b>Alendronsäure</b>  <i>Applikationsform:</i> ▪ oral <i>Dosierung:</i> ▪ 70 mg/Woche <i>Dauer:</i> ▪ 25 Wochen	<b>keine Behandlung</b>	▪ NSAR bei Bedarf ▪ keine spezifische Belastungsbeschränkung ▪ Core Decompression bei Bedarf
Lee 2015	<b>Zoledronsäure</b>  <i>Applikationsform:</i> ▪ i. v. <i>Dosierung:</i> ▪ 5 mg/Jahr <i>Dauer:</i> ▪ 2 Jahre	<b>keine Behandlung</b>	▪ Kalzium und Vitamin D ▪ NSAR bei Bedarf ▪ keine Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens oder Belastungsbeschränkungen

IE: Internationale Einheiten; i. v.: Intravenös; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika



Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Chen 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: 20 bis 85 Jahre</li> <li>▪ Femurkopfnekrose</li> <li>▪ Stadium IIC oder Stadium IIIC nach der Steinberg-Klassifikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &lt; 20 Jahren</li> <li>▪ vorherige Einnahme von Bisphosphonaten</li> <li>▪ vergangene oder gegenwärtige metabolische Knochenerkrankungen (mit Ausnahme der postmenopausalen Osteoporose) einschließlich, aber nicht beschränkt auf Hyper- oder Hypoparathyreoidismus, Morbus Paget, Osteomalazie, renale Osteodystrophie oder Osteogenesis imperfecta</li> <li>▪ Einnahme von Anabolika und / oder Glukokortikoide für &gt; 2 Wochen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der Studie</li> <li>▪ schwere Herzerkrankungen und eine schwere Erkrankung des oberen Gastrointestinaltrakts innerhalb des letzten Jahres</li> <li>▪ Krebserkrankung mit Knochenmetastasen</li> <li>▪ beidseitiger Hüftersatz</li> <li>▪ Serumkreatinin-Level &gt; 1,6 mg/dl</li> </ul>
Lai 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: k. A.</li> <li>▪ atraumatische Osteonekrose eines oder beider Femurköpfe</li> <li>▪ Stadium IIC oder IIIC nach der Steinberg-Klassifikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorbehandlung des Femurkopfes</li> </ul>
Lee 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ atraumatische Femurkopfosteonekrose</li> <li>▪ Stadium IC oder IIC nach der Steinberg-Klassifikation ohne Kollaps des Femurkopfes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eingeschränkte Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate von &lt; 35 ml/min)</li> <li>▪ schwere Herzerkrankung (z. B. Vorhofflimmern)</li> <li>▪ Hypokalzämie (Serumkalzium von &lt; 8,0 mg/dl)</li> <li>▪ bekannte Bisphosphonat-Überempfindlichkeit</li> <li>▪ vorangegangene medikamentöse Osteoporosetherapie</li> </ul>
k. A.: keine Angabe		

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	Intervention	Vergleich
Charakteristika		
<b>Chen 2012</b>		
N	26	26
Anzahl randomisierter Hüften	32	33
Alter [Jahre] MW (SD)	48,4 (11,4)	44,2 (9,2)
Geschlecht [w / m] %	15 / 85	27 / 73
Steinberg-Stadium		
IIC	20	25
IIIC	12	8
Harris Hip Score MW (SD)	78,1 (12,5)	76,6 (15,2)
ätiologische Faktoren		
steroidinduziert	4	8
Alkoholismus	11	16
<b>Lai 2005</b>		
N	20	20
Anzahl randomisierter Hüften	29	25
Alter [Jahre] MW (Min; Max)	42,6 (22; 65)	42,4 (20; 64)
Geschlecht [w / m] %	25 / 75	25 / 75
Steinberg-Stadium		
IIC	17	13
IIIC	12	12
Harris Hip Score MW (Min; Max)	65,7 (34; 84)	67,6 (26; 88)
ätiologische Faktoren		
Vorgeschichte der Einnahme von Glukokortikosteroiden	7	6
<b>Lee 2015</b>		
N	55	55
Anzahl randomisierter Hüften	55	55
Alter [Jahre] MW (SD)	43,8 (11,8)	45,2 (11,6)
Geschlecht [w / m] %	29 / 71	25 / 75
Steinberg-Stadium		
IC	29	31
IIC	26	24
Harris Hip Score MW (SD)	80,4 (17,1)	80,2 (17,9)
ätiologische Faktoren		
Alkoholismus	31	39
idiopathisch	17	13
Kortikosteroide	7	3
m: männlich; Max: Maximum; MD: Median; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PuP: Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; TEP: Totalendoprothese; w: weiblich		

### 5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 3 Studien wurden Daten zu 2 Endpunkten extrahiert. Die Tabelle 8 zeigt die Übersicht der dargestellten Daten zu den von den Leitlinienkoordinierenden definierten Endpunkten aus den berücksichtigten Studien.

Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte

Studie	Endpunkte					
	Symptomatik (z. B. Harris Hip Score)	Schmerz	Gehfähigkeit	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gelenkersatz	Unerwünschte Ereignisse
Chen 2012	●	–	–	–	●	–
Lai 2005	–	–	–	–	●	–
Lee 2015	–	–	–	–	●	–
●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. –: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet.						

## 5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

### 5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Bisphosphonate vs. Placebo für den Endpunkt Symptomatik (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz <sup>a</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>b</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
<b>Alendronsäure vs. Placebo – Harris Hip Score – Ergebniszeitpunkt: 24 Monate</b>									
Interpretation der Effektschätzung: Eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [7]	sehr schwer-wiegend <sup>c</sup>	keine	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend <sup>d</sup>	26; 26	-4,50 [-12,03; 3,03]	-0,33 [-0,88; 0,22]	sehr niedrig
<p>a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war unklar. Es gab sonstige Aspekte (Die Analyse erfolgte auf Basis von Hüften. Dadurch gehen manche Patientinnen und Patienten mehrfach in die Auswertung ein). Aufgrund der besonderen Schwere dieser Aspekte wird die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um eine weitere Stufe abgewertet.</p> <p>d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention noch Effekte zugunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>									

### 5.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Gelenkersatz

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Bisphosphonate vs. Placebo oder keiner Behandlung für den Endpunkt Gelenkersatz (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten und Patientinnen (Hüften) mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten (Hüften)		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikation sbias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<b>Alendronsäure vs. Placebo – Anzahl der Hüften mit Hüft-TEP – Erhebungszeitraum: 25 Monate</b>											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe.											
RCT; 1 [7]	schwer-wiegend <sup>d</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend <sup>e</sup>	4 / 32	5 / 33	15	0,80 [0,19; 3,29]	-3 [-19; 14]	sehr niedrig
<b>Alendronsäure vs. keine Behandlung – Anzahl der Hüften mit Hüft-TEP – Erhebungszeitraum: 28 Monate</b>											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe.											
RCT; 1 [9]	sehr schwer-wiegend <sup>f</sup>	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	keine	1 / 29	16 / 25	64	0,02 [0; 0,17]	-61 [-81; -41]	sehr niedrig
<b>Zoledronsäure vs. keine Behandlung – Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hüft-TEP – Erhebungszeitraum: 24 Monate</b>											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe.											
RCT; 1 [10]	schwer-wiegend <sup>g</sup>	keine	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend <sup>e</sup>	19 / 55	20 / 55	36	0,92 [0,42; 2,02]	-2 [-20; 16]	sehr niedrig

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Bisphosphonate vs. Placebo oder keiner Behandlung für den Endpunkt Gelenkersatz (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz						Anzahl der Patienten und Patientinnen (Hüften) mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten (Hüften)		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz <sup>b</sup>
Studien-design; N	Studien-limitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikation sbias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Es gab sonstige Aspekte (Die Analyse erfolgte auf Basis von Hüften. Dadurch gehen manche Patientinnen und Patienten mehrfach in die Auswertung ein). Aufgrund der besonderen Schwere dieser Aspekte wird die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um eine weitere Stufe abgewertet.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroßer Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Studie war nicht verblindet. Es gab sonstige Aspekte (Die Analyse erfolgte auf Basis von Hüften. Dadurch gehen manche Patientinnen und Patienten mehrfach in die Auswertung ein). Aufgrund der besonderen Schwere dieser Aspekte wird die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um eine weitere Stufe abgewertet.</p> <p>g. Die Studie war nicht verblindet.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; TEP: Totalendoprothese</p>											

## **6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen**

### **6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Für die untersuchte Fragestellung bezüglich der Effekte einer Therapie mit Bisphosphonaten im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung mit Bisphosphonaten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer atraumatischen Femurkopfnekrose wurden 3 Studien berücksichtigt. Jeweils 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) untersuchte Alendronsäure im Vergleich zu Placebo [7] bzw. zu keiner Behandlung [9]. 1 RCT vergleicht Zoledronsäure mit keiner Behandlung [10]. Diese 3 Studien berichteten verwertbare Daten zu 2 Endpunkten. (siehe Tabelle 8)

Für den Endpunkt Symptomatik wurde eine RCT mit verwertbaren Daten identifiziert. Dabei zeigte sich für die Alendronsäure ein statistisch nicht signifikanter Unterschied gegenüber Placebo. Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz ist sehr niedrig (siehe Tabelle 9).

Für den Endpunkt Gelenkersatz wurden insgesamt 3 RCTs mit verwertbaren Daten identifiziert. 2 RCTs untersuchten Alendronsäure und 1 RCT Zoledronsäure. Dabei zeigte sich in einer Studie für die Alendronsäure ein statistisch nicht signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz ist sehr niedrig. Ausschließlich in der Studie zum Vergleich gegen keine Behandlung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Alendronsäure. Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

Zur Zoledronsäure wurde 1 Studie identifiziert. Diese zeigte für den Endpunkt Gelenkersatz einen statistisch nicht signifikanten Unterschied im Vergleich zu keiner Behandlung. Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### **6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen**

Es ist zu beachten, dass Bisphosphonate in Deutschland nicht zur Behandlung von atraumatischer Hüftkopfnekrose zugelassen sind.

In den Studien Lai 2005 und Chen 2012 erfolgten die Auswertungen auf Basis von Hüften anstatt von Patientinnen und Patienten. Dadurch gehen manche Patientinnen und Patienten doppelt in die Auswertung ein, was zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial bei den entsprechenden Ergebnissen führt und damit zu einer zusätzlichen Abwertung der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz führt (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10).

In der Studie Lai 2005 war der Anteil von Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe, welche eine Core Decompression erhielten, kleiner als in der Kontrollgruppe. Ein Einfluss auf die berichteten Ergebnisse ist nicht auszuschließen.

In der Studie Lai 2005 erfolgte zum Endpunkt Symptomatik die Erhebung bis kurz vor dem Einsetzen einer Totalendoprothese und nicht bis zum Ende der Studie. Für die Analysen wurde der letzte gemessene Wert herangezogen, was einem nicht adäquaten Ersetzungsverfahren entspricht. Da sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hüft-TEP zwischen den Gruppen sehr stark unterscheidet, sind die Ergebnisse nicht verwertbar.

Wie in Abschnitt 6.1 beschrieben wiesen die Ergebnisse von Lai 2005 und Chen 2012 für den Endpunkt Gelenkersatz eine große Heterogenität auf. Da diese nicht allein durch das fehlende Placebo in der Studie Lai 2005 oder durch andere Unterschiede der Studiencharakteristika zu erklären ist, besteht eine sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit in der Gesamtschau der Evidenz zu Alendronsäure.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik und Schmerz aus der Studie Lee 2015 waren nicht verwertbar, da sie sich nur auf Patientinnen und Patienten bezogen, welche während der Studiendauer keine Hüft-TEP erhielten und somit weniger als die Hälfte der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingingen.

Aufgrund des frühzeitigen Studienabbruchs der einzigen in Europa durchgeführten Studie konnten die Patientinnen und Patienten nicht ausreichend lange beobachtet werden. Aufgrund des daraus resultierenden hohen Anteils fehlender Werte sind die Ergebnisse nicht verwertbar (siehe Abschnitt 8.3).

Zu den Vergleichen Ibandronsäure bzw. Zoledronsäure vs. Placebo wurden ausschließlich Registereinträge ohne Ergebnisse identifiziert (siehe Tabelle 3).



## 7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie. Langfassung S3-Leitlinie „Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen“ [online]. 2019 [Zugriff: 08.05.2024]. URL: [https://www.verwaltung.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/033-050I\\_S3\\_atraumatische\\_Femurkopfnekrose\\_2019-09\\_1-verlaengert\\_01.pdf](https://www.verwaltung.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-050I_S3_atraumatische_Femurkopfnekrose_2019-09_1-verlaengert_01.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evidenzberichte mit Fragestellungen zu Interventionen, generische Projektskizze [online]. 2024 [Zugriff: 20.03.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/printprodukte/generische-projektskizze-fuer-evidenzberichte-mit-fragestellungen-zu-interventionen\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/printprodukte/generische-projektskizze-fuer-evidenzberichte-mit-fragestellungen-zu-interventionen_v1-0.pdf).
4. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
5. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
6. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. <https://doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
7. Chen CH, Chang JK, Lai KA et al. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2012; 64(5): 1572-1578. <https://doi.org/10.1002/art.33498>.
8. Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital. Alendronate in the Prevention of Collapse of Femoral Head in Non-Traumatic Osteonecrosis [online]. 2008 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00265252>.
9. Lai KA, Shen WJ, Yang CY et al. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume 2005; 87(10): 2155-2159. <https://doi.org/10.2106/jbjs.D.02959>.
10. Lee YK, Ha YC, Cho YJ et al. Does Zoledronate Prevent Femoral Head Collapse from Osteonecrosis? A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Study. Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume 2015; 97(14): 1142-1148. <https://doi.org/10.2106/jbjs.N.01157>.

11. Seoul National University Bundang Hospital. Efficacy of Zoledronic Acid in Preventing Collapse of the Osteonecrotic Femoral Head (EZAPCOFH) [online]. 2015 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00939900>.
12. Jolles B. Study Comparing Ibandronate Versus Placebo in Hip Osteonecrosis [online]. 2017 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02114489>.
13. University of Sydney. Osteonecrosis of the Hip and Bisphosphonate Treatment (BONES) [online]. 2013 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00781261>.
14. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
15. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

## 8 Studienlisten

### 8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Li D, Yang Z, Wei Z et al. Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: A PRISMA-compliant meta-analysis of animal studies and clinical trials. *Scientific Reports* 2018; 8(1): 1450. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19884-z>.
2. Luo RB, Lin T, Zhong HM et al. Evidence for using alendronate to treat adult avascular necrosis of the femoral head: a systematic review. *Medical Science Monitor* 2014; 20: 2439-2447. <https://doi.org/10.12659/msm.891123>.
3. Osmani F, Thakkar S, Vigdorichik J. The Utility of Conservative Treatment Modalities in the Management of Osteonecrosis. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease (2013)* 2017; 75(3): 186-192.
4. Roth A, Beckmann J, Bohndorf K et al. S3-Guideline non-traumatic adult femoral head necrosis. *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery* 2016; 136(2): 165-174. <https://doi.org/10.1007/s00402-015-2375-7>.
5. van den Blink QU, Garcez K, Henson CC et al. Pharmacological interventions for the prevention of insufficiency fractures and avascular necrosis associated with pelvic radiotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; 4: CD010604. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010604.pub2>.
6. Villa JC, Husain S, van der List JP et al. Treatment of Pre-Collapse Stages of Osteonecrosis of the Femoral Head: a Systematic Review of Randomized Control Trials. *HSS Journal* 2016; 12(3): 261-271. <https://doi.org/10.1007/s11420-016-9505-9>.

### 8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

#### Nicht E5

1. Kang P, Pei F, Shen B et al. Are the results of multiple drilling and alendronate for osteonecrosis of the femoral head better than those of multiple drilling? A pilot study. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme* 2012; 79(1): 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.02.020>.
2. Wang CJ, Wang FS, Yang KD et al. Treatment of osteonecrosis of the hip: comparison of extracorporeal shockwave with shockwave and alendronate. *Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery* 2008; 128(9): 901-908. <https://doi.org/10.1007/s00402-007-0530-5>.

### 8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen

#### Hoher Anteil fehlender Werte zu relevanten Auswertungszeitpunkten

1. Glyn-Jones S, Javaid MK, Beard D et al. Assessing a 12-month course of oral alendronate for adults with avascular necrosis of the hip: MANTIS RCT with internal pilot. *Health Technol Assess* 2022; 26(43): 1-58. <https://doi.org/10.3310/avzv0799>.

## Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 11: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Symptomatik

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Chen 2012	ja	ja	ja	unklar	ja	nein <sup>a</sup>
a. Analyse erfolgt auf Basis von Hüften. Dadurch gehen manche Patientinnen und Patienten mehrfach in die Auswertung ein. ITT: Intention to treat						

Tabelle 12: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Gelenkersatz

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Chen 2012	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>
Lai 2005	unklar	unklar	nein	ja	ja	nein <sup>a</sup>
Lee 2015	ja	ja	nein	ja	ja	ja
a. Analyse erfolgt auf Basis von Hüften. Dadurch gehen manche Patientinnen und Patienten mehrfach in die Auswertung ein. ITT: Intention to treat						

## Anhang B Suchstrategien

### B.1.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 24, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [14] – High specificity strategy

#	Searches
1	*Osteonecrosis/
2	Femur Head Necrosis/
3	((avascular or femoral or femur or hip*) adj3 (necrosis or osteonecrosis)).mp.
4	or/1-3
5	(bisphosphonat* or alendron* or ibandron* or risedron* or zoledron* or pamidron* or clodron*).mp.
6	Cochrane database of systematic reviews.jn.
7	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
8	meta analysis.pt.
9	or/6-8
10	9 not (exp animals/ not humans.sh.)
11	4 and 5 and 10 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

##### 2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Osteonecrosis"[mh]
2	"Femur Head Necrosis"[mh]
3	(avascular OR femoral OR femur OR hip*) AND (necrosis OR osteonecrosis)
4	#3 OR #2 OR #1
5	bisphosphonat* or alendron* or ibandron* or risedron* or zoledron* or pamidron* or clodron*
6	#5 AND #4

## Suche nach Primärstudien

### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February 21, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [15] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision), Update 2023

#	Searches
1	Femur Head/
2	Femur Head Necrosis/
3	((avascular* or head* or hip*) adj8 (necrosis* or osteonecrosis*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	(bisphosphonat* or alendron* or ibandron* or risedron* or zoledron* or pamidron* or clodron*).mp.
6	and/4-5
7	exp randomized controlled trial/
8	controlled clinical trial.pt.
9	(randomized or placebo or randomly).ab.
10	trial.ti.
11	clinical trials as topic.sh.
12	or/7-11
13	exp animals/ not humans.sh.
14	12 not 13
15	and/6,14
16	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
17	hi.fs. or case report.mp.
18	or/16-17
19	15 not 18

## 2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2024

#	Searches
#1	[mh ^"Femur Head"]
#2	[mh ^"Femur Head Necrosis"]
#3	((avascular* or head* or hip*) NEAR/8 (necrosis* or osteonecrosis*)):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	(bisphosphonat* or alendron* or ibandron* or risedron* or zoledron* or pamidron* or clodron*):ti,ab,kw
#6	#4 and #5 in Trials
#7	#6 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so

### B.1.2 Studienregister

#### 1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(bisphosphonate OR alendronate OR MK-217 OR ibandronate OR RPR-102289A OR BM-210955 OR ibandronic acid OR risedronate OR risedronic acid OR zoledronate OR CGP-42446 OR zoledronic acid OR pamidronate OR pamidronic acid OR clodronate OR clodronic acid) [Other terms] AND (osteonecrosis OR necrosis) [Condition/disease]

### B.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

#### G-BA-Website und IQWiG-Website

##### **G-BA**

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

<b>Suchbegriffe</b>
Femurkopfnekrose, Hüftkopfnekrose

##### ***IQWiG***

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

<b>Suchbegriffe</b>
Femurkopfnekrose, Hüftkopfnekrose